

10 / 524 486

DOCKET NO.: 264821US0PCT

DT01 Rec'd PCT/PTC 14 FEB 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Stefan LAUFER, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/09219

INTERNATIONAL FILING DATE: August 20, 2003

FOR: 2-THIO-SUBSTITUTED IMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE IN PHARMACY

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

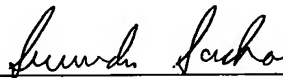
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Germany	102 38 045.7	20 August 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/09219. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

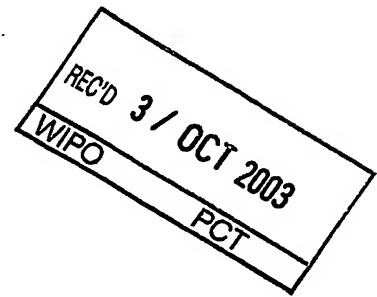


Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 38 045.7

Anmeldetag: 20. August 2002

Anmelder/Inhaber: Merckle GmbH Chemisch –pharmazeutische Fabrik,
Ulm/DE

Bezeichnung: 2-Thio-substituierte Imidazolderivate und
ihre Verwendung in der Pharmazie

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 4. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2-Thio-substituierte Imidazolderivate und ihre Verwendung in der Pharmazie

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Thio-substituierte Imidazolderivate mit immunmodulierender und die Cytokinfreisetzung hemmender Wirkung, pharmazeutische Mittel, welche diese Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung in der Pharmazie.

Pharmakologisch wirksame Imidazolverbindungen mit antiinflammatorischer Aktivität sind bereits bekannt. So wurden unter anderem Verbindungen mit 4,5-Di(hetero)aryl-imidazol-Elementen näher untersucht und verschiedene pharmazeutische Wirkungen davon beschrieben. Es sind auch Verbindungen bekannt, die an der 2-Position eine Substitution aufweisen. Das US-Patent 4,585,771 offenbart 4,5-Diphenylimidazolderivate, die an der 2-Position mit einem Pyrrolyl-, Indolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylrest substituiert sind und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen.

Die US-Patente 4,528,298 und 4,402,960 beschreiben 4,5-Di(hetero)arylimidazolderivate, die an der 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem Phenyl-, Pyridyl-, N-Oxypyridyl-, Pyrimidyl-, Thiazolyl- oder Thienylrest substituiert sind, und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen. Die US-Patente 4,461,770 und 4,584,310 beschreiben 4-(5-Aryl)-5-(4-heteroaryl)-imidazolderivate, die an der 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem substituierten oder nicht-substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoff substituiert sind, und unter anderem eine antiinflammatorische Wirkung haben. Imidazolverbindungen mit immunmodulierender und die Cytokinfreisetzung hemmender Wirkung sind beschrieben in DE 101 07 683 und DE 102 22 103.

Die WO 00/17192 (DE 198 42 833) betrifft 4-Heteroaryl-5-phenylimidazolderivate, die an der 2-Position mit einer Phenylalkylthiogruppe substituiert sind. Diese Verbindungen wirken als Entzündungshemmstoffe und Hemmstoffe der Cytokinfreisetzung. Die WO 99/03837 und WO 93/14081 beschreiben 2-substituierte Imidazole, die die Synthese einer Anzahl inflammatorischer Cytokine hemmen. Die in der WO 93/14081 beschriebenen Verbindungen weisen in der 2-Position einen über ein Schwefelatom gebundenen, phosphorhaltigen Substituenten oder einen Aryl- oder Heteroarylsubstituenten auf. Die WO 91/10662 beschreibt Imidazolderivate, welche die Acyl-Coenzyme A:Cholesterol-O-acyltransferase und die Bindung von

Thromboxan TxA_2 inhibieren. Die WO 95/00501 beschreibt Imidazolderivate, die als Cyclooxygenaseinhibitoren brauchbar sind. Die in der DE 28 23 197 A beschriebenen Imidazolderivate besitzen antiinflammatorische, antiallergische und immunstimulierende Wirkung.

5

J. Med. Chem. 1996, 39, 3927-37 beschreibt Verbindungen mit 5-Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-inhibierender Wirkung, wobei 2-(4-Methylsulfinylphenyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-(pyrid-4-yl)-imidazol auch eine Cytokin-inhibierende Wirkung besitzt.

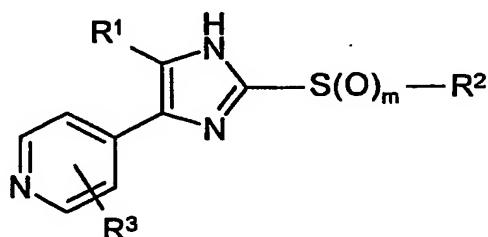
- 10 Weitere 2-Thio-substituierte Imidazolderivate sind beschrieben in JP 01-040 467, Acta Chim. 1969, 61, 69 - 77 und J. prakt. Chem. 1972, 314, 785 - 792 und DE 101 14 775.

- 15 Trotz der zahlreichen bekannten Verbindungen besteht daher weiterhin ein Bedarf nach Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung, die die Cytokinfreisetzung hemmen.

Die Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung solcher Verbindungen.

- 20 Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte 2-substituierte Imidazolderivate eine hohe immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirksamkeit aufweisen.

- 25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die 2-Thio-substituierten Imidazolderivate der Formel I



- 30 worin

R^1 für C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl oder Aryl steht, das gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituiert ist;

R^2 ausgewählt ist unter

a) Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, wobei der Arylrest ein, zwei oder drei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkylsulfanyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl und Hydroxy, und

b) C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch CN substituiert ist; und

c) C_3 - C_7 -Cycloalkyl;

R^3 ausgewählt ist unter

a) NR^4R^{10}

b) NR^7COR^8 ,

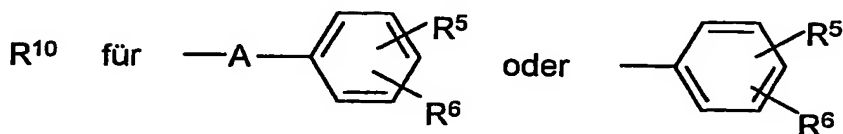
c) Halogen und

d) C_1 - C_6 -Alkoxy,

e) C_1 - C_6 -Alkylthio-

wobei R^3 nicht für OH, Halogen C_1 - C_6 -Alkylthio oder C_1 - C_6 -Alkoxy steht, wenn R^2 für Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl steht und der Phenylrest einen C_1 - C_6 -Alkylsulfanyl-, C_1 - C_6 -Alkylsulfinyl- oder C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl-Substituenten aufweist;

R^4 für H steht;



R^5 und R^6 , die gleich oder verschieden sein können, für H, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen;

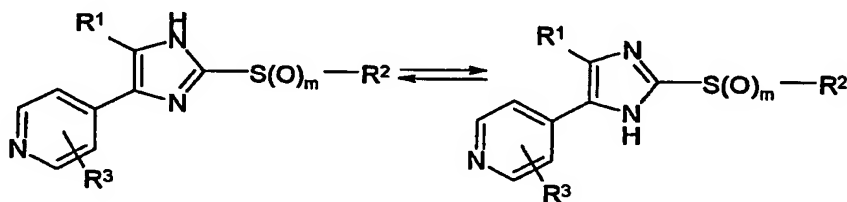
R^7 für H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht;

R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder Phenyl steht, wobei die Phenylgruppe einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy und Halogen;

10 A für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_3 -Alkynyl steht und

für 0,1 oder 2 steht.

15 Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymmetriezentren aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere (Enantiomere, Diastereomere) umfasst. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen kann folgendes tautomeres Gleichgewicht vorliegen:



Die Erfindung umfasst beide tautomeren Formen.

Die Erfindung umfasst auch die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel I. Dabei handelt es sich im vorliegenden Fall insbesondere um Säureadditionssalze. Für Säureadditionssalze werden anorganische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder organische Säuren wie Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Gluconsäure und dergleichen, eingesetzt.

Der Ausdruck „Alkyl“ (auch in Verbindung mit anderen Gruppen, wie Phenylalkyl, Alkylsulfonyl etc.) umfasst geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, sec-Butyl, n-Pentyl, Isoamyl, Neopentyl und n-Hexyl.

5

Der Ausdruck „Aryl“ umfasst aromatische Ringsysteme wie Phenyl oder Naphthyl.

Der Ausdruck „Halogen“ steht für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, insbesondere ein Fluor- oder Chloratom.

10

C₃-C₇-Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cycloheptyl und insbesondere Cyclopentyl und Cyclohexyl.

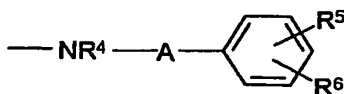
Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet insbesondere Benzyl oder Phenylethyl.

15

R¹ steht vorzugsweise für einen Phenylrest und insbesondere für einen Halogen-substituierten Phenylrest, wobei ein Fluor-substituierter Phenylrest besonders bevorzugt ist. Der Halogenrest steht vorzugsweise in 4-Position.

R² steht vorzugsweise für einen Benzyl- oder C₁-C₆-Alkylrest, wobei die Phenylgruppe des Benzylrests wie oben angegebenen substituiert sein kann. Bevorzugte Substituenten sind C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylsulfinyl und C₁-C₆-Alkylsulfonyl.

R³ steht vorzugsweise für den Rest der Formel



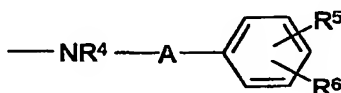
worin R⁴, R⁵ und R⁶ sowie A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. R⁵ und R⁶ stehen vorzugsweise für H, Methyl, Methoxy oder Chlor. Wenn der Phenylring dieser Gruppe substituiert ist, stehen die Reste R⁵ und R⁶ vorzugsweise in 3- und/oder 4-Position.

30

A steht vorzugsweise für C₁-C₂-Alkylen und insbesondere für Ethyliden.

m steht vorzugsweise für 0.

- 5 Eine besonders bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin R¹ für 4-Fluorphenyl steht, R² für C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl steht, wobei die Phenylgruppe des Benzylrests wie oben angegeben substituiert sein kann; R³ für den Rest der Formel



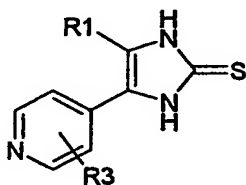
10

steht, wobei R⁴, R⁵, R⁶ und A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und m für 0 steht.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in entsprechender Weise nach den im eingangs erwähnten Stand der Technik, insbesondere der WO 00/17192 beschriebenen Verfahren erfolgen. Als besonders zweckmäßig hat sich die Herstellung gemäß folgendem zweistufigen Verfahren erwiesen. Im ersten Schritt wird zunächst ein substituiertes Imidazol-2-thion der allgemeinen Formel II hergestellt. Dieses wird dann im zweiten Schritt so umgesetzt, dass der gewünschte Substituent R² eingeführt wird.

20

1) Herstellung der Imidazol-2-thione der Formel



25

Zur Herstellung der Imidazol-2-thione mit R³ = H wird nach Verfahren 1 vorgegangen. Das Verfahren wird beispielhaft an Verbindungen erläutert, worin R¹ für 4-Fluorphenyl und R³ für H steht. Imidazol-2-thione mit anderen Resten R³ (R³ = F, Cl, Br) werden nach Verfahren 2 hergestellt.

30

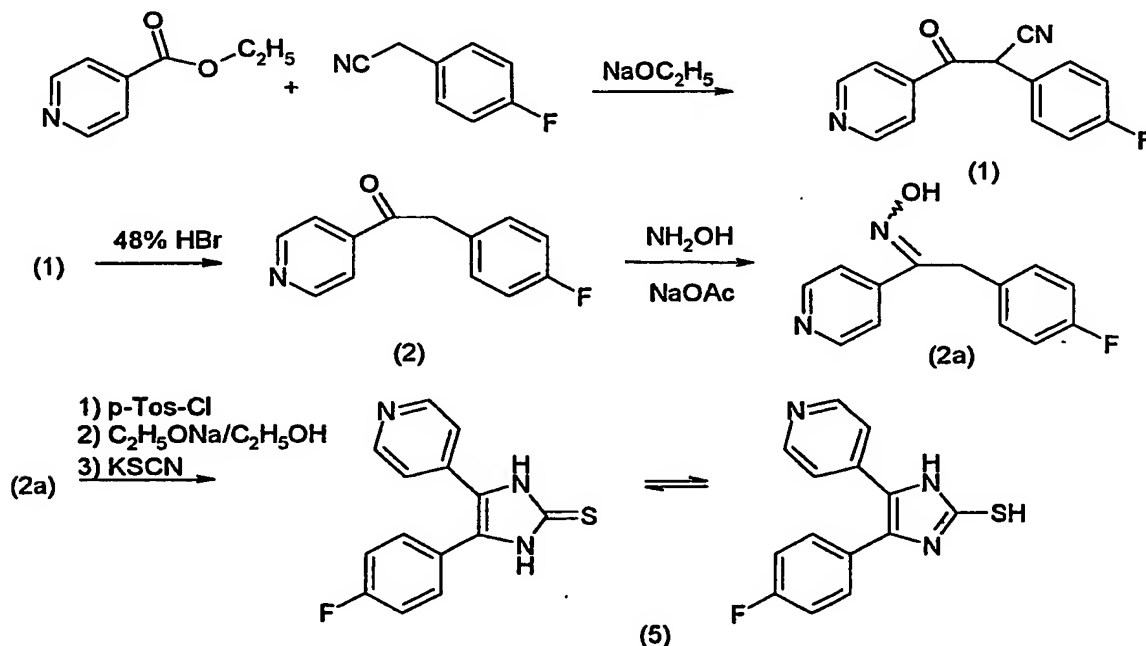
Verfahren 1

Die Synthese der substituierten Imidazol-2-thione mit $R^3 = H$ erfolgt ausgehend von Isonicotinsäureethylester und 4-Fluorphenylacetonitril nach dem Reaktionsablauf in Schema 1.

Die Ausgangsstoffe werden in einer Kondensationsreaktion mit Hilfe von metallischen Natrium in einem Alkohol, z. B. Ethanol, zu 2-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon (Verbindung 1) umgesetzt. Anschließend wird die Cyanogruppe durch Hydrolyse, z. B. mit Bromwasserstoffsäure, und Decarboxylierung entfernt, so dass 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon (Verbindung 2) entsteht. Im nächsten Schritt wird die Verbindung 2 durch Behandlung mit Ammoniumchlorid/Natriumacetat in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie Methanol, in das Oxim (2a) überführen. Dieses wird durch Umsetzung mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin in das Tosylat überführt. Die Verbindung (5) erhält man aus dem Tosylat durch Behandlung mit Natriumethylat und Umsetzung des gebildeten Aziren-Intermediats mit Kaliumthiocyanat.

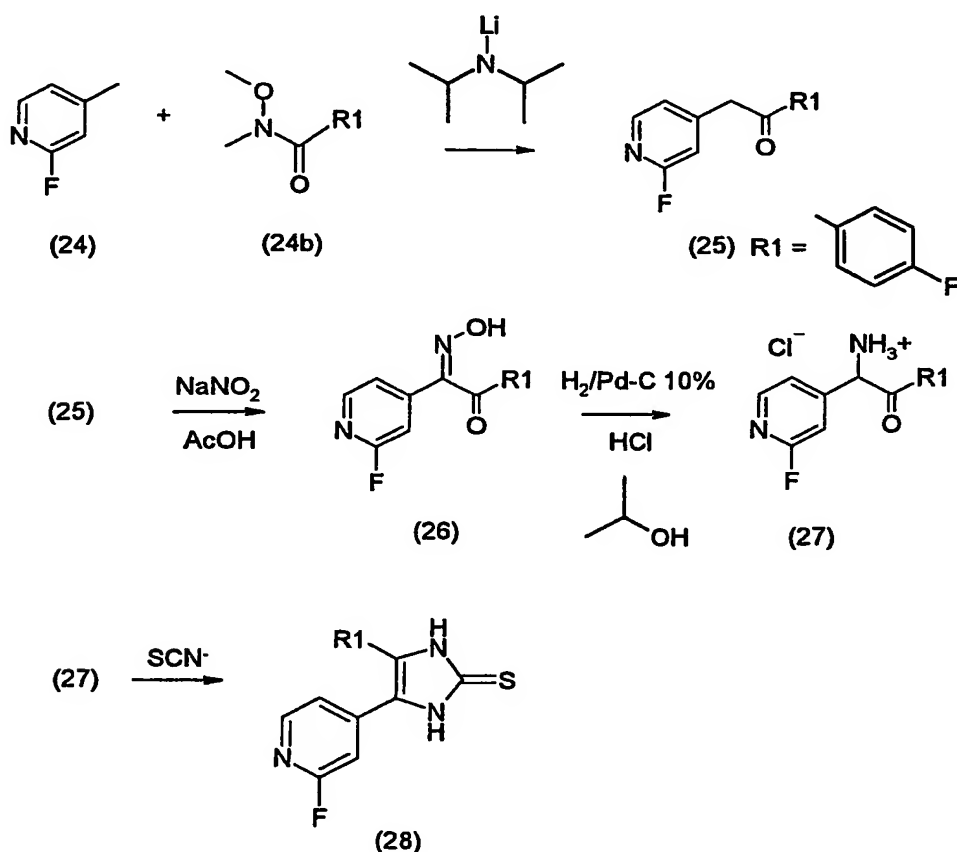
Schema 1:

Synthese der Thione



Verfahren 2:

Die Herstellung derjenigen erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen der Pyridinrest einen Amino- oder Amidosubstituenten aufweist, erfolgt gemäß Schema 2 über entsprechende 2-Halogenpyridyl-substituierte Imidazolthione (Verfahren 2). Die Herstellung dieser Imidazolthione wird am Beispiel der 2-Fluor-substituierten Pyridinverbindungen ($R^3 = 2-F$) mit $R^1 = p$ -Fluorphenyl erläutert. Imidazolthiole, die in Position 4 Alkyl und Cycloalkyl-Reste tragen ($R^1 = C_1-C_4$ -Alkyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl), werden ausgehend von den entsprechend substituierten 2-Fluor- γ -Picolinketonen in analoger Weise gewonnen.

Schema 2:

γ -Picolin ($R^3 = H$), sowie die mit Halogen- ($R^3 = F$ (24), Cl , Br , I), Methoxy- (24, $R^3 = OCH_3$), und Methylthio-(24, $R^3 = SCH_3$) substituierten γ -Picoline werden unter Ausschluss von Feuchtigkeit in dafür geeigneten Lösemitteln, wie M/43166

Kohlenwasserstoffe, Ether und deren Gemische (z.B. Hexan, Tetrahydrofuran, Ethylenglykoldimethylether), mit Lithium-diisopropylamid (LDA) in der γ -Methylgruppe lithiiert und anschließend mit geeigneten Carbonsäurederivaten (R^1 -COOR, R^1 -CONR₂, R^1 -CN, vgl. Beispiel 20) kondensiert. Als besonders geeignet zeigen sich hierbei die Amide des N,O-Dimethyl-hydroxylamins. Die gebildeten γ -Picolylketone (25) werden mit Salpetrigsäureestern und Basen z.B. Amylnitrit/Natriummethylat oder mit Alkalinitrit und Säure in der γ -Picolylposition nitrosiert. Als besonders vorteilhaft erweist sich die Umsetzung des in Eisessig gelösten γ -Picolylketons mit wässriger Natriumnitrit-Lösung. Die Nitrosoketone wandeln sich dabei vollständig in die tautomeren Oximketone (26) um.

Die Oximketone werden in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Wasserstoff und mineralischen Säuren, z.B. HCl, durch Palladium auf Aktivkohle in die Ammoniumsalze der Aminketone (27) reduziert (vgl. Beispiel 23b).

Alternativ können andere Oximketone in alkoholischer Lösung in Gegenwart von mineralischen Säuren, z.B. H₂SO₄, mit Zinkstaub zu den entsprechenden Aminketonen reduziert werden (vgl. Beispiel 23f).

Aus diesen Ammoniumketon-Verbindungen erhält man durch Einwirkung von Thiocyanaten, z.B. Kaliumrhodanid, in trockenem Dimethylformamid (DMF) beim Erhitzen unter Rückfluss die Imidazolthione der allgemeinen Formel II, mit R₃ = F (28), Cl, Br, OR, oder SR als gelbgefärbte Feststoffe (vgl. Beispiel 24b).

2) Herstellung der 2-Thio-imidazolverbindung

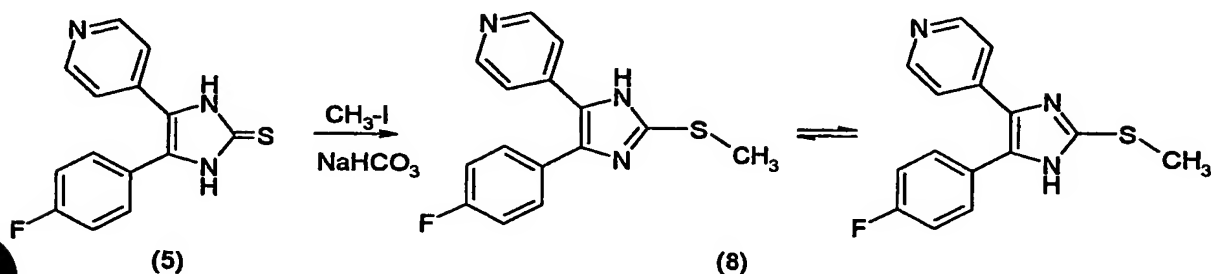
Die gemäß Verfahren 1 oder 2 erhaltenen Imidazol-thion-Verbindungen der allgemeinen Formel II werden durch Substitution des Schwefelatoms in der 2-Position zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umgesetzt. Die Substitutionen, wie beispielhaft für einige Verbindungen in Schema 3 gezeigt, erfolgen in bekannter Weise durch eine nukleophile Substitutionsreaktion. Die Verbindung 5 bzw. 28 wird dabei mit R²-X in einem inerten polaren Lösungsmittel, wie einem Alkohol, umgesetzt. X steht für eine leicht austauschbare Gruppe, wie Hal, insbesondere Cl, Br, I, Methylsulfonyl, Tosyl etc. Geeignete Verfahren sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise beschrieben in WO 00/17192, EP 0 372 445 und US 4,440,776. Die Verbindungen R²-X sind bekannt oder können nach

bekannten Verfahren, wie sie z. B. in der WO 00/17192 beschrieben sind, hergestellt werden.

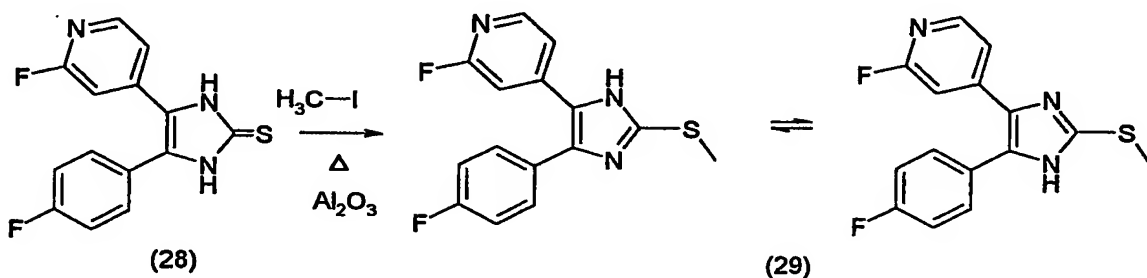
Schema 3:

- 5 Substitution des Schwefels durch Alkyl- und Arylalkylhalogenide oder Alkoholsulfonate.

3.1.



3.2.



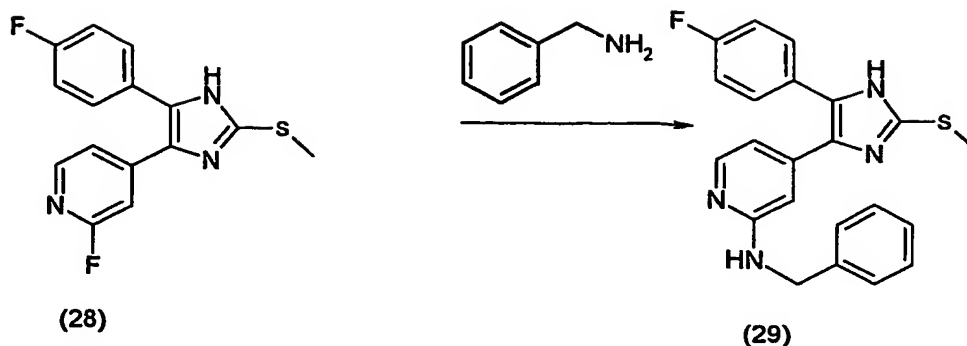
10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen R^3 einen Amino- oder Amido-substituenten bedeutet ($R^3 = \text{NR}^4\text{R}^{10}$, NR^7COR^8), werden ausgehend von den 2-15 Thioimidazolen mit 4(5)-(2-Halogenpyridin-4-yl)-Substitution hergestellt. Das Verfahren ist am Beispiel der 2-Benzylamino- ($R^3 = \text{NH-CH}_2\text{Ph}$) und der 2-Benzamido-Pyridinverbindung ($R^3 = \text{NH-COPh}$) mit $R^1 = p$ -Fluorphenyl in Schema 4 erläutert (vgl. Beispiel 25f).

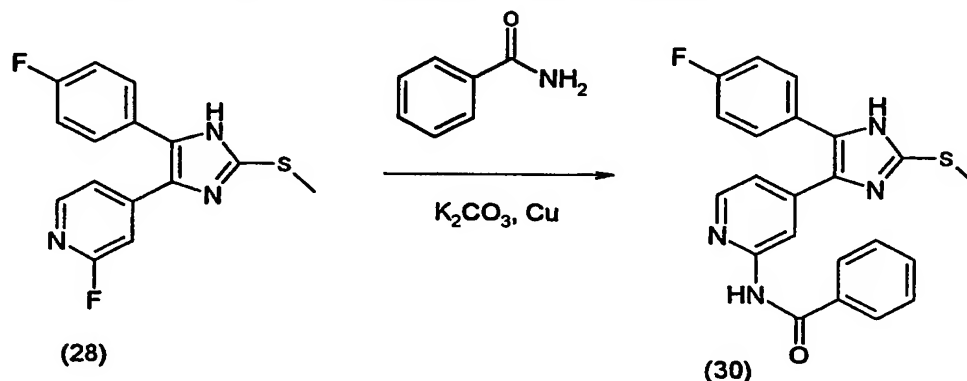
- 20 Die Ausgangsverbindungen (28) können nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Schema 4:

4a: 4-(2-Amino-pyridin-4-yl)-substituierte 2-Thioimidazole



4b: 4-(2-Amido-pyridin-4-yl)-substituierte 2-Thioimidazole



5

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in dem jeweiligen Amin oder Amid, das man vorzugsweise in einer Menge von 5 bis 20 Moläquivalenten pro Moläquivalent der Verbindung (28) verwendet. Die Reaktionstemperatur liegt im Allgemeinen im Bereich von 100 bis 200 °C. Gewünschtenfalls können auch ein inertes Lösungsmittel, wie Dioxan, Dimethylformamid, Diethylacetamid, Methylpyrrolidon, etc. und entsprechende Zusätze wie Alkalicarbonate oder Kupferpulver, zur Neutralisation freiwerdender Säureäquivalente oder zur Katalyse des Halogenaustrittes, verwendet werden.

10

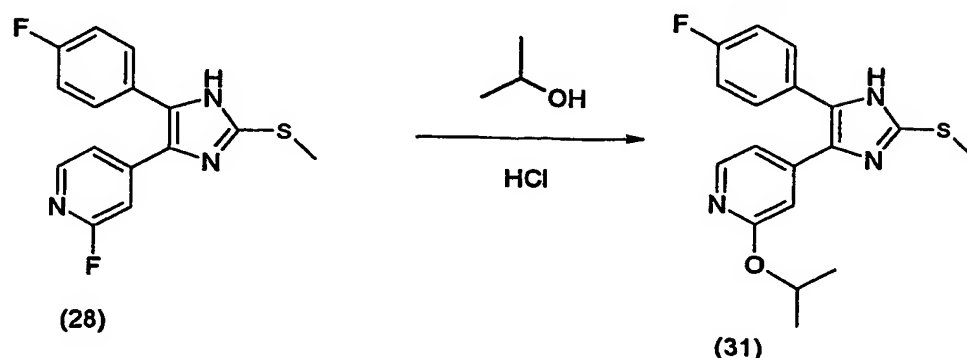
15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die in R³ einen Alkoxy-substituenten aufweisen (R³ = O-C₁-C₆-Alkyl), werden ausgehend von den 4(5)-(2-Halogenpyridin-4-yl)-substituierten 2-Thioimidazolen hergestellt. Das Verfahren ist am Beispiel der 2-Isopropoxy-Pyridinverbindungen (R³ = OCH(CH₃)₂) mit R¹ = p-Fluorphenyl in Schema 5 erläutert.

20

Die Ausgangsverbindungen (28) können nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Schema 5:

4-(2-Alkoxy-pyridin-4-yl)-substituierte 2-Thioimidazole



5

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in dem Alkohol, den man vorzugsweise in einer Menge von 5 bis 20 Moläquivalenten pro Moläquivalent der Verbindung (28) verwendet, bei niederen Alkoholen auch bis zum Hundertfachen, in Anwesenheit einer starken Säure wie HCl oder Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure, etc.. Die Reaktionstemperatur liegt im Allgemeinen im Siedebereich der niederen Alkohole, bei höheren Alkoholen im Bereich von 100 bis 200 °C. Es hat sich als günstig erwiesen, den Alkohol z.B. mit gasförmiger HCl zu sättigen oder während der Umsetzung nachzusättigen.

Der Austausch von Fluor gegen Alkoxy in Position 2 des Pyridylsubstituenten kann alternativ auf einer früheren Synthesestufe ausgeführt werden z.B. auf der Stufe der Oximketone oder der Aminketone. Die Umsetzungen laufen in diesen Fällen unter vergleichbaren Bedingungen zu den eben beschriebenen (vgl. Beispiel 22c) der Zwischenstufe 28.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen *in vitro* und *in vivo* immunmodulierende und die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung. Cytokine sind Proteine wie TNF- α und IL- β , die eine wichtige Rolle bei zahlreichen inflammatorischen Erkrankungen spielen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich durch ihre die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung zur Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer Störung des Immunsystems stehen. Sie eignen sich beispielsweise zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Krebs, rheumatoider Arthritis, Gicht, septischem Schock, Osteoporosis, neuropathischem Schmerz, HIV-

Ausbreitung, HIV-Demenz, viraler Myokarditis, insulinabhängiger Diabetes, Periodontalerkrankungen, Restenosis, Alopezie, T-Zell-Depletion bei HIV-Infektionen oder AIDS, Psoriasis, akuter Pankreatitis, Abstoßungsreaktionen bei allogenen Transplantaten, allergisch bedingter Lungenentzündung, Artherosklerose, Multipler Sklerose, Kachexie, Alzheimer Erkrankung, Schlaganfall, Iktus, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Inflammatory-Bowel-Disease (IBD), Ischämie, kongestive Herzinsuffizienz, Lungen-Fibrose, Hepatitis, Glioblastom, Guillain-Barre-Syndrom, systematischer Lupus erythematodes, Adult-respiratory-distress-Syndrom (ARDS) und Atemnotsyndrom.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder als Mischungen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Die Verbindungen können alleine verabreicht werden, im Allgemeinen werden sie jedoch in Form pharmazeutischer Mittel dosiert und verabreicht, d. h. als Mischungen der Wirkstoffe mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln. Die Verbindungen oder Mittel können oral oder parenteral verabreicht werden, vorzugsweise werden sie in oralen Dosierungsformen gegeben.

15

Die Art des pharmazeutischen Mittels oder Trägers bzw. des Verdünnungsmittels hängt von der gewünschten Verabreichungsform ab. Orale Mittel können beispielsweise als Tabletten oder Kapseln vorliegen und können übliche Exzipienzien enthalten, wie Bindemittel (z. B. Sirup, Akazia, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z. B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talcum, Polyethylenglycol oder Siliciumdioxid), desintegrierende Mittel (z. B. Stärke) oder Netzmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat). Flüssige Oralpräparate können in Form wässriger oder öligiger Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Elixiere oder Sprays und dergleichen sein. Sie können auch als Trockenpulver vorliegen, das zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger aufbereitet wird. Derartige flüssige Präparate können übliche Additive, beispielsweise Suspendiermittel, Geschmacksstoffe, Verdünnungsmittel oder Emulgatoren enthalten. Für die parenterale Verabreichung kann man Lösungen oder Suspensionen mit üblichen pharmazeutischen Trägern einsetzen.

20

25

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Mittel können an Säuger (Mensch oder Tier) in einer Dosis von etwa 0,5 mg bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Sie können in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen gegeben werden. Das Wirkungsspektrum der Verbindungen als Inhibitoren der Cytokinfreisetzung wurde anhand nachstehender Testsysteme untersucht (C. Donat und S. Laufer in Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 333, Suppl. 1, 1 - 40, 2000).

In-vitro-Testverfahren mit humanem Vollblut

10 Proben aus humanem Kalium-EDTA-Vollblut (à 400 µl) werden mit der Testsubstanz versetzt und 15 min bei 37 °C in einem CO₂-Inkubator (5 % CO₂; 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Danach werden die Proben 4 Stunden mit 1 µg/ml LPS (*E.coli* 026:B6) bei 37 °C in einem CO₂-Inkubator (5 % CO₂; 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird gestoppt, indem die Proben
15 auf Eis gestellt, mit DPBS-Puffer versetzt und anschließend 15 min bei 1000*g zentrifugiert werden. Anschließend wird die Menge IL-1β und TNFα im Plasmaüberstand mittels ELISA ermittelt.

In-vitro-Testverfahren mit PBMCs

20

1) Aus 1:3 verdünntem humanen Kalium-EDTA-Vollblut werden mittels Dichtegradientenzentrifugation (Histopaque®-1,077) die mononukleären Zellen (PBMCs) isoliert. Diese werden 2-mal mit DPBS-Puffer gewaschen, in Makrophagen-SFM-Medium resuspendiert und auf eine Zellzahl von 1*10⁶ Zellen/ml eingestellt.

25

30

Die erhaltene PBMCs-Suspension (à 390 µl Proben) wird mit der Testsubstanz 15 min bei 37 °C in einem CO₂-Inkubator (5 % CO₂; 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Danach werden die Proben 4 Stunden mit jeweils 1 µl/ml LPS (*E.coli* 026:B6) bei 37 °C in einem CO₂-Inkubator (5 % CO₂; 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird gestoppt, indem die Proben auf Eis gestellt, mit DPBS-Puffer versetzt und anschließend 12 min bei 15880*g zentrifugiert werden. Anschließend wird die Menge IL-1β und TNFα im Plasmaüberstand mittels ELISA ermittelt.

5 2) Kinase-Assay

10 Mikro-Titerplatten wurden mit 50 µl ATF2-Lösung (20 µg/ml) eine Stunde bei 37 °C beschichtet. Nach dreimaligem Waschen mit Wasser wurden 50 µl Kinase-Mischung (50 mM tris-HCl 10mM MgCl₂, 10 mM β-Glyzerolphosphat, 10 µg/ml BSA, 1 mM DTT, 100 µM ATP, 100 µM Na₃VO₄, 10 ng aktiviertes p38α) mit oder ohne Inhibitor in die Vertiefungen gegeben und 1 Stunde bei 37 °C inkubiert. Nach dreimaligem Waschen wurden die Platten mit Phosphor-ATF-2-Antikörper eine Stunde bei 37 °C inkubiert. Nach erneutem dreimaligem Waschen wurde mit alkalischer Phosphatase markiertes Ziege-anti-Kaninchen-IgG eine Stunde bei 37 °C zugegeben (um den Antikörper phosphoryliertes Protein-Substrat-Komplex festzuhalten). Nach dreimaligem Waschen wurde die alkalische Phosphatase-Substratlösung (3mM 4-NPP, 50 mM NaHCO₃, 50 mM MgCl₂, 100 µl/Vertiefung) 1,5 Stunden bei 37 °C zugegeben. Die Bildung von 4-Nitrophenolat wurde bei 405 nm unter Verwendung eines Mikrotiterplatten-Lesers gemessen. Die IC₅₀-Werte wurden berechnet.

15

20

Die Ergebnisse der *in-vitro*-Tests sind in der nachstehenden Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: Testergebnisse

Verbindung Nr.	IC ₅₀ (µM) p 38	IC ₅₀ (µM) TNF-α	PBMCA IL-1β	K ₅₀ (µM) TNF-α	Vollblut IL-1β
25a		2,2	0,35		
25b	3,8	2,8	0,30		
25c	8,7	4,6	2,7	7,2	2,2
25d		1,9	0,15		
25e		3,1	0,50		
25f	0,65	0,63	0,108		
25g	0,79	0,64	0,056		
25h	0,83	0,67	0,085	17,3	22,3
25i	0,95	0,50	0,15	14,8	13,3
25j	0,70	0,72	0,23		
25k	0,13	0,34	0,030		
25l	0,24	0,35	0,031	14,9	17,1
25m	0,38	0,16	0,039	2,7	0,99
25n	0,34	0,17	0,041		
25o	0,90	0,37	0,044		
26a		60,0	1,8		
26b	4,2	40,5	2,9		
26c	1,42	3,2	0,20		
26d	0,38	2,7	0,045		
26e		21,0	0,18		
27a		12,0	2,1		
27b	9,3	6,9	2,45		
27c	1,45	2,0	0,47		
27d	0,27	0,91	0,040	10,0	15,7

Beispiele

Beispiel 1

5 a) 4-(4-Fluorphenyl)-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-thion

2-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-3-pyridin-4-yl-acrylonitril (a1)

10 Zu einer Lösung von metallischem Natrium (17,3 g; 0,7 mol) in absolutem Ethanol (250 mL) wurde ein Gemisch von Isonicotinsäureethylester (75,8 g; 0,5 mol) und 4-Fluorphenylacetonitril (67,6 g; 0,5 mol) zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde 15 min bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde im Eisbad abgekühlt und mit 600 mL destilliertem H₂O versetzt. Beim Ansäuern mit konzentriertem HCl (90 mL) fiel das Hydrochlorid von a1 bei pH 1 als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde 15 abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Fp. 226 °C

2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon (a2)

20 Eine Lösung von a1 (40,6 g; 0,15 mol) in 48%iger Bromwasserstoffsäure (130 mL) wurde 19 h unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde im Eisbad abgekühlt, der sich abscheidende Niederschlag (4-Fluorphenylethansäure) abfiltriert und mit H₂O gewaschen. Beim Neutralisieren des Filtrats mit Ammoniakwasser (80 mL) fiel a2 als dunkelgrüner Niederschlag aus, welcher abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet wurde: hellgrau-beiges Pulver. Fp. 215 °C

25

2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon-oxim (a3)

30 In eine Suspension von a2 (21,5 g; 0,1 mol) in 50%igem Methanol (350 mL) wurden Natriumacetat (36,1 g; 0,44 mol) und Hydroxylaminhydrochlorid (22,0 g; 0,32 mol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Beim Abkühlen der klaren Lösung im Eisbad fiel a3 als beigefarbener Niederschlag aus, welcher abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet wurde. Fp. 155 °C

2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon, O-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]oxim (a4)

Unter Argonatmosphäre wurde a3 (10,1 g; 0,04 mol) in absolutem Pyridin (50 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 6 °C abgekühlt und portionsweise mit Toluolsulfonsäurechlorid (10,1 g; 0,05 mol) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 500 mL Eiswasser gegossen. Der Niederschlag (a4) wurde abfiltriert, mit H₂O kalt gewaschen und im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet. Fp. 201 °C

4-(4-Fluorphenyl)-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (1a).

Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von a4 (10,0 g; 0,03 mol) in absolutem Ethanol (56 mL) auf 5 °C abgekühlt und tropfenweise mit einer frisch hergestellten Lösung von metallischem Natrium (0,75 g; 0,03 mol) in absolutem Ethanol (30 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 5 °C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (500 mL) wurde weitere 30 min. gerührt. Der Niederschlag (TosOH) wurde abfiltriert und mit Diethylether (4 × 50 mL) gewaschen. Die vereinigte etherische Phase wurde mit 10%iger Salzsäure (3 × 90 mL) extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde auf ein Volumen von ca. 40 mL eingeeengt und mit Kaliumthiocyanat (5,0 g; 0,05 mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Beim Neutralisieren mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (270 mL) fiel a5 als beiger Niederschlag aus, welcher abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Trockenschrank bei 60 °C getrocknet wurde. Ausbeute 5,6 g (79 %); Fp. 382 °C

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,1 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,3 (m, 2H, 4-Pyr), 7,5 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,5 (m, 2H, 4-Pyr), 12,7 (d, 2H, austauschbar, NH)

Auf entsprechende Weise wurden erhalten:

- 1c: 4-(4-Chlorphenyl)-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion
- 1d: 4-(4-Bromphenyl)-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion
- 1e: 4-Phenyl-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion

Beispiel 2

1-Chlormethyl-4-methylsulfanyl-benzol (2)

4-Methylsulfanylbenzylalkohol (30,5 g; 0,2 mol) wurde in Dichlormethan (180 mL) gelöst. Der unter Rückfluss gehaltenen Vorlage wurde eine Lösung von Thionylchlorid (23,8 g; 0,2 mol) in Dichlormethan (120 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 h unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit H₂O (2 × 250 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand (6) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Al₂O₃, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 2,46 (s, 3H, CH₃), 4,5 (s, 2H, CH₂), 7,2-7,3 (q, 4H, 4-MeS-Ph)

15 Beispiel 3

1-Chlormethyl-4-methansulfinyl-benzol (3)

Eine Lösung von 2 (17,3 g; 0,1 mol) in Eisessig (150 mL) wurde auf 10 °C abgekühlt. Der Vorlage wurde eine Lösung von H₂O₂ (35%ige Lösung; 13,1 g; 0,13 mol) in Eisessig (50 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde im Eisbad abgekühlt, mit Eis (200 g) versetzt und mit Ammoniakwasser (290 mL) neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O (2 × 300 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Aus dem öligen Rückstand wurde 3 durch Anreiben und Abkühlen in kristalliner Form gewonnen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 2,73 (s, 3H, CH₃), 4,6 (s, 2H, CH₂), 7,5 (d, 2H, 4-MeS(O)-Ph), 7,6 (d, 2H, 4-MeS(O)-Ph)

Beispiel 4**1-Chlor-4-methyl-2-methylsulfonyl-benzol (4)**

- 5 In eine Lösung von **3** (3,0 g; 0,02 mol) in Chloroform (50 mL) wurde m-Chlorperbenzoesäure (70 %; 8,6 g; 0,04 mol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen (2 ×) und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen der organischen Phase blieb **8** als
- 10 kristalliner, weißer Feststoff zurück. Fp. 102 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 3,07 (s, 3H, CH₃), 4,6 (s, 2H, CH₂), 7,6 (d, 2H, 4-MeSO₂-Ph), 7,9 (d, 2H, 4-MeSO₂-Ph)

15 **Beispiel 5****5-Chlorsulfonyl-2-hydroxy-benzoesäuremethylester (5a)**

- 5a** wurde ausgehend von Salicylsäuremethylester (10,0 g; 65,7 mmol) nach der in
- 20 der Synthese von **5c** beschriebenen Methode dargestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 4,05 (s, 3H, CH₃), 7,18 (d, 1H, 8,9 Hz, C³-H), 8,09 (dd, 1H, 2,5/9,0 Hz, C⁴-H), 8,57 (d, 1H, 2,5 Hz, C⁶-H), 11,55 (s, 1H, austauschbar, Phenol-OH)

25

5-Chlor-3-chlorsulfonyl-2-hydroxy-benzoesäuremethylester (5b)

- 5b** wurde ausgehend von 5-Chlorsalicylsäuremethylester (16,0 g; 85,7 mmol) nach der in der Synthese von **5c** beschriebenen Methode dargestellt.

30

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 4,06 (s, 3H, CH₃), 8,11 (d, 1H, 2,7 Hz, C⁶-H), 8,19 (d, 1H, 2,7 Hz, C⁴-H), 12,09 (s, 1H, austauschbar, Phenol-OH)

3-Chlorsulfonyl-4-methoxybenzoesäureethylester (5c)

Eine Lösung von 4-Methoxybenzoesäureethylester (15,7 g; 87,2 mmol) in CCl_4 (60 mL) wurde auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und innerhalb von 15 min tropfenweise mit
 5 Chlorsulfonsäure (17,5 mL; 263 mmol) versetzt, wobei die Temperatur auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ anstieg. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, bis das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung und kräftigem Rühren auf eine Suspension von Eis (50 g) in
 10 CCl_4 (100 mL) gegeben. Es wurde 3 min kräftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen ($3 \times$), über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Beim Verreiben des öligen, braunen Rückstands mit Diethylether fiel 5c als kristalliner, weißer Feststoff an.

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1,41 (t, 3H, 7,1 Hz, CH_3), 4,14 (s, 3H, CH_3), 4,42 (q, 2H, 7,1 Hz, CH_2), 7,18 (d, 1H, 8,8 Hz, $\text{C}^5\text{-H}$), 8,37 (dd, 1H, 2,1/8,8 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$), 8,63 (d, 1H, 2,1 Hz, $\text{C}^2\text{-H}$)

20 Beispiel 6

2-Hydroxy-5-mercaptobenzoesäure (6a)

6a wurde ausgehend von 6a (0,50 g; 2,0 mmol) nach der in der Synthese von 7c
 25 beschriebenen Methode unter Verzicht auf die Alkylierung mit Dimethylsulfat erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 5,39 (bs, 1H, austauschbar, Carboxyl-OH), 6,90 (d, 1H, 8,7 Hz, $\text{C}^3\text{-H}$), 7,45 (dd, 1H, 2,5/8,6 Hz, $\text{C}^4\text{-H}$), 7,75 (d, 1H, 2,5 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$), Phenol-OH
 30 nicht sichtbar

B ispiel 7**2-Hydroxy-5-methylsulfanyl-benzoesäure (7a)**

- 5 **7a** wurde ausgehend von **5a** (10,0 g; 40,0 mmol) nach der in der Synthese von **7c** beschriebenen Methode dargestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 2,48 (s, 3H, CH₃), 6,97 (d, 1H, 8,7 Hz, C³-H), 7,51 (dd, 1H, 2,5/8,7 Hz, C⁴-H), 6,97 (d, 1H, 8,7 Hz, C³-H), 7,87 (d, 1H, 2,4 Hz, C⁶-H), 10,26 (bs, 1H, Phenol-OH), CO₂H nicht sichtbar

5-Chloro-2-hydroxy-3-methylsulfanyl-benzoesäure (7b)

- 15 **7b** wurde ausgehend von **5b** (13,0 g; 45,6 mmol) nach der in der Synthese von **7c** beschriebenen Methode dargestellt.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,47 (s, 3H, CH₃), 7,33 (d, 1H, 2,4 Hz, C⁶-H), 7,52 (d, 1H, 2,4 Hz, C⁴-H), Phenol-OH und CO₂H nicht sichtbar

4-Methoxy-3-methylsulfanyl-benzoesäure (7c)

- In eine Lösung von **5c** (5,1 g; 18,3 mmol) in Toluol (50 mL) wurde portionsweise Triphenylphosphan (20,5 g; 78,2 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 4,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Vom Niederschlag (Triphenylphosphinoxid) wurde abfiltriert und das gelbe Filtrat mit 10%iger Natronlauge extrahiert (4 ×). Zum vereinigten wässrigen Extrakt wurde Dimethylsulfat (2 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der sich abscheidende Niederschlag wurde durch Erwärmen auf Rückflusstemperatur aufgelöst. Die klare Lösung wurde abgekühlt und mit 20%iger Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Der Niederschlag (**7c**) wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über CaCl₂ getrocknet.

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2,43 (s, 3H, S-CH₃), 3,93 (s, 3H, O-CH₃), 6,98 (d, 1H, 8,4 Hz, C⁵-H), 7,79-7,86 (m, 2H, C²-/C⁶-H)

4-Hydroxy-3-methylsulfanyl-benzoesäure (7d)

5 Eine Suspension von **7c** (0,5 g; 2,5 mmol) in Eisessig/Bromwasserstoffsäure 48 % (1+1, 7 mL) wurde 6 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, auf H₂O (20 mL) gegeben und mit 10%iger Na₂CO₃-Lösung auf pH 2 eingestellt. Die wässrige Lösung wurde mit Diethylether extrahiert (4 × 20 mL). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (2 ×), über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Beim Stehenlassen bei Raumtemperatur
10 kristallisierte der schmutzig-braune, ölige Rückstand (**7d**) aus. Das Kristallisat wurde mit H₂O ausgerührt, abfiltriert und getrocknet.

H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 2,38 (s, 3H, CH₃), 7,05 (d, 1H, 8,5 Hz, C⁵-H), 8,02 (dd, 1H, 2,2/8,5 Hz, C⁶-H), 8,29 (d, 1H, 2,2 Hz, C²-H), Phenol-OH und CO₂H nicht sichtbar

15

Beispiel 8

2-Hydroxymethyl-4-methylsulfanyl-phenol (8a)

20 **8a** wurde ausgehend von **7a** (1,5 g; 8,1 mmol) nach der in der Synthese von **8c** beschriebenen Methode dargestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ ppm) 2,42 (s, 3H, CH₃), 4,79 (s, 2H, CH₂), 6,81 (d, 1H, 8,4 Hz, C⁶-H), 7,01 (d, 1H, 2,1 Hz, C³-H), 7,17 (dd, 1H, 2,3/8,4 Hz, C³-H), OH nicht sichtbar

25

4-Chloro-2-hydroxymethyl-6-methylsulfanyl-phenol (8b)

8b wurde ausgehend von **7b** (2,2 g; 10,1 mmol) nach der in der Synthese von **8c** beschriebenen Methode dargestellt.

30

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,38 (s, 3H, CH₃), 4,52 (s, 2H, CH₂), 5,3-5,5 (bs, 1H, austauschbar, Hydroxyl-OH), 7,03 (d, 1H, 2,6 Hz, C⁵-H), 7,11 (d, 2,4 Hz, C³-H), 9,02 (bs, 1H, austauschbar, Phenol-OH)

4-Hydroxymethyl-2-methylsulfanyl-phenol (8c)

- Unter Eiskühlung wurde eine Lösung von **7d** (1,37 g; 7,4 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (THF; 15 mL) zu einer Suspension von 95%igem LiAlH₄ (0,55 g; 14 mmol) in absolutem THF (10 mL) in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten Dreihalskolben (DHK) so zugetropft, dass nur mäßige Gasentwicklung erfolgte. Nach beendeter Zugabe wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 30 min bei Raumtemperatur und weitere 21 h bei 55 – 65 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit Eiswasser versetzt. Der Niederschlag von Al(OH)₃ wurde durch Zusatz von 10%iger Schwefelsäure aufgelöst und die wässrig-saure Lösung (pH 1) mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert. Der vereinigte etherische Extrakt wurde mit 10%iger Natronlauge extrahiert (2 × 25 mL). Die vereinigte natronalkalische Lösung wurde mit 20%iger Salzsäure neutralisiert. Der Niederschlag (**8c**) wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Eine weitere Menge an **8c** wurde durch Extraktion der neutralen, wässrigen Lösung mit Diethylether gewonnen. Der etherische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt: kristalliner, weißer Rückstand.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 2,34 (s, 3H, CH₃), 4,60 (s, 2H, CH₂), 6,97 (d, 1H, 8,3 Hz, C⁶-H), 7,24 (dd, 1H, 2,0/8,4 Hz, C⁵-H), 7,50 (d, 1H, 2,0 Hz, C³-H), OH nicht sichtbar

Beispiel 9

2-Hydroxy-5-methylsulfanyl-benzaldehyd (9a)

Die Titelverbindung fiel als Nebenprodukt in der Synthese von **8a** an.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 2,48 (s, 3H, CH₃), 6,96 (d, 1H, 9,8 Hz, C³-H), 7,48-7,54 (m, 2H, C⁴-/C⁶-H), 9,87 (s, 1H, austauschbar, OH), 10,91 (s, 1H, Aldehyd-H)

B ispiel 10**4-(3-Chlor thyl)-benzolsulfonylchlorid (10a)**

- 5 Unter Eiskühlung wurde innerhalb von 40 min (2-Chlorethyl)benzol (14,0 g; 0,1 mol) zu Chlorsulfonsäure (72 g) zugetropft. Die braune Lösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, im Eisbad abgekühlt und portionsweise auf Eis gegeben, wobei sich eine zähe, nicht filtrierbare Masse abschied. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit 10%iger
- 10 NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde in *tert*-Butylmethylether/Petrolether aufgenommen. Die Lösung wurde mit einem Glasstab angerieben und abgekühlt. Das weiße Kristallisat wurde abfiltriert und getrocknet. Weiteres Reaktionsprodukt wurde aus der Mutterlauge gewonnen. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der Synthese von 11a
- 15 eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 3,20 (t, 2H, 6,8 Hz, CH_2), 3,79 (t, 2H, 6,8 Hz, CH_2), 7,46-7,53 (m, 2H, Phenyl), 7,97-8,04 (m, 2H, Phenyl)

20 4-(3-Chlorpropyl)-benzolsulfonylchlorid (10b)

10b wurde ausgehend von (3-Chlorpropyl)benzol (15,5 g; 0,1 mol) nach der in der Synthese von 10a beschriebenen Methode dargestellt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der Synthese von 11b eingesetzt.

25

MS: m/z (%) 253 (90, M^+), 217 (100, $\text{M}^+ - \text{Cl}$), 189 (35), 153 (97, $\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{Cl}$), 125 (94), 119 (65, Phenylpropylcarbenium $^+$), 91 (90), 77 (29, Phenyl $^+$)

Beispiel 11

30

1-(3-Chlorethyl)-4-methylsulfanyl-benzol (11a)

11a wurde ausgehend von 10a (12,0 g; 0,05 mol) nach der in der Synthese von 11b beschriebenen Methode dargestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 2,47 (s, 3H, CH_3), 3,02 (t, 2H, 7,4 Hz, CH_2), 3,68 (t, 2H, 7,5 Hz, CH_2), 7,11-7,25 (m, 4H, Phenyl)

5 **1-(3-Chlorpropyl)-4-methylsulfanyl-benzol (11b)**

Bei Raumtemperatur wurde zu einer Suspension von LiAlH_4 (2,9 g; 7,6 mmol) in Diethylether (50 mL) eine Lösung von **10b** (12,7 g; 5,0 mmol) in Diethylether (75 mL) innerhalb von 2,5 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das
 10 Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur und gelegentlicher Zugabe von LiAlH_4 gerührt, bis das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war (2,5 h). In den Reaktionsansatz wurde unter Eiskühlung Eis eingetragen und die wässrige Phase mit 10%iger Salzsäure angesäuert (pH 1). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3 \times). Der
 15 vereinigte organische Extrakt wurde mit 10%iger Natronlauge (4 \times 50 mL) bis zur weitgehenden Farblosigkeit gewaschen. Der vereinigte natronalkalische Auszug wurde mit Dimethylsulfat (9,0 g; 7,0 mmol) versetzt und 16,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die ölige Ab-scheidung wurde in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase erneut mit Diethylether extrahiert (2
 20 \times). Der vereinigte organische Extrakt wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der braune, ölige Rückstand wurde am Kugelrohr destilliert (0,2 mbar, 250 $^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 2,01-2,11 (m, 2H, CH_2), 2,46 (s, 3H, CH_3), 2,73 (t, 2H, 7,1 Hz, CH_2), 3,51 (t, 2H, 6,5 Hz, CH_2), 7,09-7,25 (m, 4H, Phenyl)

Beispiel 12

1-(2-Chlorethyl)-4-methansulfinyl-benzol (12a)

30 Zu einer Lösung von **11a** (1,5 g; 8,0 mmol) in Eisessig (20 mL) wurde unter Kühlung eine 35%ige Lösung von H_2O_2 (0,9 g; 9,3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nach beendeter Zugabe 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt, unter Kühlung mit Eiswasser verdünnt und mit 25%igem Ammoniakwasser auf pH 8 eingestellt. Die ölige, weiße Abscheidung wurde mit Diethylether aufgenommen und die wässrige

Phase mit Diethylether extrahiert (3 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 2,73 (s, 3H, CH_3), 3,14 (t, 2H, 7,1 Hz, CH_2), 3,76 (t, 2H, 7,1 Hz, CH_2), 7,38-7,42 (m, 2H, Phenyl), 7,60-7,64 (m, 2H, Phenyl)

1-(3-Chlorpropyl)-4-methansulfinyl-benzol (12b)

12b wurde ausgehend von **11b** (2,0 g; 10,0 mmol) nach der in der Synthese von **12a** beschriebenen Methode dargestellt. Fp: 46 °C

Allgemeine Methoden zur Herstellung der Verbindungen der Formel I:

Herstellung der 2-Arylalkyl- oder Alkylsulfonylimidazole (Allgemeine Methode A)

Eine Suspension des jeweiligen Imidazol-2-thions (1 Äquivalent), der jeweiligen Base (1,2 Äquivalente) und des jeweiligen Arylalkyl- oder Alkylhalogenids (1 Äquivalent) in Ethanol/THF (8+2) wurde solange unter Rückfluss gerührt, bis das Imidazol-2-thion dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das meist rot-orange gefärbte Filtrat wurde eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie, Umkristallisation oder Ausrühren gereinigt. Auf diese Weise wurden die Verbindungen **13a - c**, **14a - c** sowie **17a - m** hergestellt.

Herstellung der 2-Benzylsulfonylimidazole mit phenolischer Funktionalität im Rest R^2 (Allgemeine Methode B)

Durch Zusatz von 10%iger Salzsäure (10 - 15 Tropfen) wurde Imidazol-2-thion **1a** (1 Äquivalent) in Eisessig (5 mL) aufgelöst. Der jeweilige Benzylalkohol (1 Äquivalent) wurde zur hellgelb gefärbten Vorlage zugegeben und das Reaktionsgemisch bei geeigneter Temperatur solange gerührt (Temperatur/Zeit), bis **1a** dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Im Falle der Sulfoxide **18g-i** wurde eine 35%ige H_2O_2 -Lösung zugegeben und das

Reaktionsgemisch weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit H₂O (5 mL) verdünnt und mit 25%igem Ammoniakwasser auf pH 8 eingestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie, Umkristallisation oder Ausrühren gereinigt. Auf diese Weise wurden die Imidazol-2-ylsulfanylmethyl-phenole **18a-i** hergestellt.

Herstellung N-substituierter 2-Aminopyridine (Allgemeine Methode C)

Unter Argon wurde das jeweilige 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazol (1 Äquivalent) in dem jeweiligen Amin (ca. 10 Äquivalente) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde bei der jeweiligen Temperatur solange gerührt, bis das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in 10 % Zitronensäure aufgenommen, die zuvor mit 20 % NaOH auf pH 5 eingestellt worden war. Die wässrige Emulsion wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit 10 % Zitronensäure/pH 5 (1 ×), 10 % Na₂CO₃-Lösung (2 ×) und gesättigter NaCl-Lösung (1 ×) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch getrennt. Auf diese Weise wurden die Aminopyridine **25f-p**, **26c-e** und **27c-d** hergestellt.

Beispiel 13

3-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (13a)

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1b** (0,42 g; 1,5 mmol) und **2** (0,25 g; 1,4 mmol) nach 4,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

Fp. 163 °C

IR (ATR) (attenuated total reflection) 1506, 1493, 1222 (C-F), 837, 806 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 2,45 (s, 3H, CH_3), 4,38 (s, 2H, CH_2), 7,19-7,49 (m, 10H, 3-Pyr, 4-F-Ph und 4-MeS-Ph), 7,78-7,82 (m, 1H, 3-Pyr), 8,45-8,47 (m, 1H, 3-Pyr), 8,61 (s, 1H, 3-Pyr), 12,71 (bs, 1H, austauschbar, NH)

5 **3-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (13b).**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1b** (0,42 g; 1,5 mmol) und **3** (0,27 g; 1,5 mmol) nach 8-stündiger Reaktionszeit und
10 säulenchromatographischer Trennung (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1) erhalten.
Fp. 127 °C

R (ATR): 1506, 1222 (C-F), 1027 (S=O), 1013, 838, 811 cm^{-1}

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 3,19 (s, 3H, CH_3), 4,46 (s, 2H, CH_2), 7,16-7,46 (m, 5H, 3-Pyr und 4-F-Ph), 7,56-7,66 (m, 4H, 4-MeS(O)-Ph), 7,72-7,81 (m, 1H, 3-Pyr), 8,41-8,62 (m, 2H, 3-Pyr), 12,77 (bs, 1H, austauschbar, NH)

20 **3-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (13c).**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1b** (0,42 g; 1,5 mmol) und **4** (0,29 g; 1,43 mmol) und unter Zusatz von Na_2CO_3 (0,43 g; 4,1 mmol) nach 6,5-stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit heißem Ethylacetat
25 erhalten. Fp. 129 °C

IR (ATR): 1506, 1296 (SO_2), 1222 (C-F), 1145 (SO_2), 1089, 839, 812 cm^{-1}

30 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 3,19 (s, 3H, CH_3), 4,50 (s, 2H, CH_2), 7,17-7,45 (m, 5H, 3-Pyr und 4-F-Ph), 7,64-7,90 (m, 5H, 3-Pyr und 4-MeSO₂-Ph), 8,43-8,61 (m, 2H, 3-Pyr), 12,78 (bs, 1H, austauschbar, NH)

Beispiel 14**4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (14a)**

5

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1c** (0,26 g; 0,9 mmol) und **6** (0,15 g; 0,87 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (zwei Spatelspitzen) nach 6,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 236 °C

10

IR (ATR): 1600, 1492, 1094, 1005, 968, 829, 684 (C-Cl), 561 cm⁻¹

15

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,44 (s, 3H, CH₃), 4,38 (s, 2H, CH₂), 7,18-7,56 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Cl-Ph und 4-MeS-Ph), 8,45-8,55 (m, 2H, 4-Pyr), 12,86 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (14b)

20

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1c** (0,26 g; 0,9 mmol) und **3** (0,16 g; 0,85 mmol) und unter Zusatz von 6,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 224 °C

25

IR (ATR): 1600, 1510, 1490, 1033 (S=O), 1001, 967, 829, 677 cm⁻¹ (C-Cl)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,70 (s, 3H, CH₃), 4,47 (s, 2H, CH₂), 7,31-7,65 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Cl-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8,44-8,54 (m, 2H, 4-Pyr), 12,87 (bs, 1H, austauschbar, NH)

30

4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (14c)

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1c** (0,26 g; 0,9 mmol) und **4** (0,18 g; 0,9 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (zwei Spatelspitzen) nach 6,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 232 °C

IR (ATR): 1603, 1490, 1300 (SO₂), 1141 (SO₂), 1086, 1002, 952, 829, 681 (C-Cl), 550 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3,19 (s, 3H, CH₃), 4,52 (s, 2H, CH₂), 7,32-7,58 (m, 6H, 4-Pyr und 4-Cl-Ph), 7,67 (d, 2H, 8,2 Hz, 4-MeSO₂-Ph), 7,88 (d, 2H, 8,3 Hz, 4-MeSO₂-Ph), 8,45-8,55 (m, 2H, 4-Pyr), 12,89 (bs, 1H, austauschbar, NH)

Beispiel 15

4-[5-(4-Bromphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (15a)

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1d** (0,25 g; 0,75 mmol) und **2** (0,13 g; 0,72 mmol) nach 5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

IR (ATR): 1600, 1517, 1490, 1089, 1069, 1003, 968, 826 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,43 (s, 3H, CH₃), 4,36 (s, 2H, CH₂), 7,16-7,87 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Br-Ph und 4-MeS-Ph), 8,45-8,55 (m, 2H, 4-Pyr), 12,90 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Bromphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (15b)

5 Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1d** (0,25 g; 0,75 mmol) und **3** (0,14 g; 0,72 mmol) nach 10-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.
Fp. 222 °C

IR (ATR): 1604, 1487, 1035 (S=O), 1010, 1000, 966, 822 cm⁻¹

10

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,71 (s, 3H, CH₃), 4,48 (s, 2H, CH₂), 7,40-7,62 (m, 20H, 4-Pyr, 4-Br-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8,49-8,57 (m, 2H, 4-Pyr), 12,90 (bs, 1H, austauschbar, NH)

15 **4-[5-(4-Bromphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (15c)**

20 Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1d** (0,25 g; 0,75 mmol) und **4** (0,15 g; 0,72 mmol) nach 5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.
Fp. 226 °C

IR (ATR): 1605, 1318, 1303 (SO₂), 1145 (SO₂), 1003, 967, 957, 827, 822 cm⁻¹

25

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3,18 (s, 3H, CH₃), 4,50 (s, 2H, CH₂), 7,33-7,89 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Br-Ph und 4-MeSO₂-Ph), 8,45-8,54 (m, 2H, 4-Pyr), 12,91 (bs, 1H, austauschbar, NH)

Beispiel 16**4-[2-(4-Methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-5-phenyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (16a)**

- 5 Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1e** (0,38 g; 1,5 mmol) und **2** (0,25 g; 1,4 mmol) nach 5,75-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

Fp. 213 °C

- 10 IR (ATR): 1601, 1491, 1417, 1094, 1004, 967, 828, 771, 700 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,44 (s, 3H, CH₃), 4,38 (s, 2H, CH₂), 7,18-7,58 (m, 11H, 4-Pyr, Ph und 4-MeS-Ph), 8,44-8,47 (m, 2H, 4-Pyr), 12,82 (bs, 1H, austauschbar, NH)

15

4-[2-(4-Methansulfinyl-benzylsulfanyl)-5-phenyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (16b)

- Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1e** (0,38 g; 1,5 mmol) und **3** (0,27 g; 1,43 mmol) nach 5,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

20 Fp. 189 °C

IR (ATR): 1603, 1494, 1051 (S=O), 1003, 833, 701 cm⁻¹

- 25 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,71 (s, 3H, CH₃), 4,48 (s, 2H, CH₂), 7,32-7,52 (m, 7H, 4-Pyr und Ph), 7,57-7,67 (m, 4H, 4-MeS(O)-Ph), 8,45-8,54 (m, 2H, 4-Pyr), 12,84 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[2-(4-Methansulfonyl-benzylsulfanyl)-5-phenyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (16c)

30

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1e** (0,38 g; 1,5 mmol) und **4** (0,29 g; 1,43 mmol) nach 4,25-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

Fp. 247 °C

IR (ATR): 1602, 1298 (SO₂), 1145 (SO₂), 1006, 953, 827, 775, 701 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3,21 (s, 3H, CH₃), 4,54 (s, 2H, CH₂), 7,31-7,58 (m, 7H, 4-Pyr und Ph), 7,70 (d, 2H, 8,3 Hz, 4-MeSO₂-Ph), 7,91 (d, 2H, 8,3 Hz, 4-MeSO₂-Ph), 8,45-8,59 (m, 2H, 4-Pyr), 12,87 (bs, 1H, austauschbar, NH)

Beispiel 17

10 **4-{5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(4-methansulfinyl-phenyl)-ethylsulfanyl]-1H-imidazol-4-yl}-pyridin (17a)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,25 g; 0,9 mmol) und **12a** (0,22 g; 1,1 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 50-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.
Fp. 177 °C

IR (ATR): 1221 (C-F), 1032 cm⁻¹ (S=O)

20

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,71 (s, 3H, CH₃), 3,06-3,13 (m, 2H, CH₂), 3,42-3,49 (m, 2H, CH₂), 7,25-7,65 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8,40-8,58 (m, 2H, 4-Pyr), 12,80 (bs, 1H, austauschbar, NH)

25 **4-{5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(4-methansulfinyl-phenyl)-propylsulfanyl]-1H-imidazol-4-yl}-pyridin (17b)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,25 g; 0,9 mmol) und **12b** (0,22 g; 1,0 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 40-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.
Fp. 142 °C

IR (ATR): 1222 (C-F), 1043 cm⁻¹ (S=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1,95-2,09 (m, 2H, CH₂), 2,71 (s, 3H, CH₃), 2,82 (t, 2H, 7,4 Hz, CH₂), 3,15 (t, 2H, 7,0 Hz, CH₂), 7,25-7,62 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8,46-8,49 (m, 2H, 4-Pyr), 12,86 (bs, 1H, austauschbar, NH)

5

4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17c)

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,28 g; 1,0 mmol) und 1-Chlormethylbenzol (0,13 g; 1,0 mmol) nach 6-stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit MeOH erhalten. Fp. 223 °C

10

IR (ATR): 1233 cm⁻¹ (C-F)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 4,41 (s, 2H, CH₂), 7,23-7,51 (m, 11H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Bz), 8,44-8,47 (m, 2H, 4-Pyr), 12,82 (bs, 1H, austauschbar, NH)

15

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-phenethylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17d)

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,5 g; 1,9 mmol) und 2-Chlorethylbenzol (0,28 g; 2,0 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 70-stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten. Fp. 257 °C

20

IR (ATR): 1223 cm⁻¹ (C-F)

25

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,99 (t, 2H, 7,4 Hz, CH₂), 3,40 (t, 2H, 7,5 Hz, CH₂), 7,17-7,53 (m, 11H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Bz), 8,44-8,46 (m, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(3-phenyl-propylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17e)

30

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,5 g; 1,9 mmol) und 3-Chlorpropylbenzol (0,31 g; 2,0 mmol) und unter Zusatz von

Na_2CO_3 (1 Spatelspitze) sowie in einer katalytischen Menge NaI nach 70-stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten. Fp. 183 °C

IR (ATR): 1226 cm^{-1} (C-F)

5

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 1,90-2,04 (m, 2H, CH_2), 2,72 (t, 2H, 7,4 Hz, CH_2), 3,12 (t, 2H, 7,0 Hz, CH_2), 7,18-7,51 (m, 11H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Bz), 8,37-8,44 (m, 2H, 4-Pyr), 12,82 (bs, 1H, austauschbar, NH)

10 **[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-acetonitril (17f)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (1,1 g; 4,0 mmol) und Chloracetonitril (0,30; 4,0 mmol) nach 18-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 60, Ethylacetat) erhalten.

15

Fp. 219 °C

IR (ATR): 2243 (CN), 1226 cm^{-1} (C-F)

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 4,32 (s, 2H, CH_2), 7,34-7,57 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,50-8,52 (m, 2H, 4-Pyr), 13,20 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17g)

25

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,28 g; 1,0 mmol) und 1-Chlormethylnaphthol (0,18 g; 1,0 mmol) nach 6,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 60, Ethylacetat) erhalten. Fp. 364 °C

30

IR (ATR): 1225 cm^{-1} (C-F)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 4,90 (s, 2H, CH₂), 7,25-7,62 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Naphthyl), 7,80-7,98 (m, 2H, Naphthyl), 8,20-8,23 (m, 1H, Naphthyl), 8,48-8,52 (m, 2H, 4-Pyr), 12, (bs, 1H, austauschbar, NH)

5 **4-[2-Cyclohexylmethylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17h)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,25 g; 0,9 mmol) und 1-Chlormethylcyclohexan (0,18 g; 1,0 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 47-stündiger

10 Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten. Fp. 235 °C

IR (ATR): 2922, 2852 (c-Hex), 1222 cm⁻¹ (C-F)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 0,95-1,23 (m, 5H, cyclo-Hex), 1,51-1,85 (m, 6H, cyclo-Hex), 3,06 (d, 2H, 6,7 Hz, CH₂), 7,22-7,51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,43-8,45 (m, 2H, 4-Pyr), 12,76 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17i)

20 Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,41 g; 1,5 mmol) und Methyljodid (0,27 g; 1,9 mmol) nach 8-stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten. Fp. 263 °C

25 IR (ATR): 1226 cm⁻¹ (C-F)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,61 (s, 3H, CH₃), 7,22-7,51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,42-8,45 (m, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar

30 **4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(2-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17j)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,28 g; 1,0 mmol) und 1-Chlormethyl-2-methylsulfanylbenzol (0,17 g; 1,0 mmol)

nach 5,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, Ethylacetat) erhalten. Fp. 223 °C

IR (ATR): 1228 cm⁻¹ (C-F)

5

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2,51 (s, 3H, CH₃), 4,44 (s, 2H, CH₂), 7,13-7,48 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 2-MeS-Ph), 8,43-8,46 (m, 2H, 4-Pyr)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(2-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17k)

10

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,28 g; 1,0 mmol) und 1-Chlormethyl-2-methansulfinylbenzol (0,18 g; 1,0 mmol) nach 4-stündiger Reaktionszeit und Umkristallisation aus Methanol/Ethylacetat (1+1) erhalten. Fp. 205 °C

15

IR (KBr): 1213 (C-F), 1033 cm⁻¹ (S=O)

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2,87 (s, 3H, CH₃), 4,50 (d, 1H, 13,6 Hz, CH₂), 4,62 (d, 1H, 13,6 Hz, CH₂), 7,24-7,33 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,47-7,62 (m, 5H, 4-F-Ph, C⁴-/C⁵-/C⁶-H 2-MeS(O)-Ph), 7,95 (d, 1H, 7,2 Hz, C³-H 2-MeS(O)-Ph), 7,99-8,03 (m, 2H, 4-Pyr), 8,55-8,58 (m, 2H, 4-Pyr)

20

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(3-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17l)

25

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (1,1 g; 4,1 mmol) und 1-Chlormethyl-3-methylsulfanylbenzol (0,7 g; 4,1 mmol) nach 11-stündiger Reaktionszeit und Umkristallisation aus EtOH erhalten. Fp. 218 °C

30

IR (KBr): 1225 cm⁻¹ (C-F)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 2,40 (s, 3H, CH_3), 4,46 (s, 2H, CH_2), 7,16-7,43 (m, 6H, 4-F-Ph und 3-MeS-Ph), 7,56-7,63 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,90-7,93 (m, 2H, 4-Pyr), 8,66-8,69 (m, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar

5 **4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(3-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17m)**

10 Zu einer Suspension von **17l** (0,50 g; 1,2 mmol) in Eisessig (7 mL) wurde eine 35%ige Lösung von H_2O_2 (0,13 mL; 1,3 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20,5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H_2O (5 mL) verdünnt, mit 25%igem Ammoniakwasser auf pH 9 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert (3 \times). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (3 \times) und über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach Entfernen des Lösemittels erhaltene ölige Rohprodukt wurde mit Diethylether/Ethylacetat (1+1) verrieben und der halb feste
15 Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (RP-18, MeOH). Fp. 171 $^\circ\text{C}$

IR (KBr): 1228 (C-F), 1019 cm^{-1} (S=O)

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) 2,67 (s, 3H, CH_3), 4,37 (s, 2H, CH_2), 7,13-7,21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,37-7,58 (m, 8H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 3-MeS(O)-Ph), 8,40-8,43 (m, 2H, 4-Pyr)

Beispiel 18

2-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-phenol (18a)

25 Nach der Allgemeinen Methode B (23 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,20 g; 0,7 mmol) und 2-Hydroxymethylphenol (0,10 g; 0,8 mmol) nach Ausrühren mit EtOH erhalten. Fp. 200 $^\circ\text{C}$ (Zersetzung)

30 IR (ATR): 1266 (OH bending), 1222 (C-F), 1005 (C-O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 4,37 (s, 2H, CH_2), 6,70-6,85 (m, 2H, 2-HO-Ph), 7,05-7,14 (m, 1H, 2-HO-Ph), 7,23-7,53 (m, 7H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 2-HO-Ph), 8,46-8,49 (m, 2H, 4-Pyr), 9,95 (bs, 1H, austauschbar, OH), 12,81 (bs, 1H, austauschbar, NH)

3-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-phenol (18b)

Nach der Allgemeinen Methode B (9 h, Rückfluss) wurde die Titelverbindung
 5 ausgehend von **1a** (0,20 g; 0,7 mmol) und 3-Hydroxymethylphenol (0,10 g; 0,8 mmol)
 nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.
 Fp. 230 °C

IR (ATR): 1287 (OH bending), 1241 (C-F), 1007 cm⁻¹ (C-O)

10

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 4,34 (s, 2H, CH₂), 6,65 (dd, 1H, 1,4/8,0 Hz, 3-HO-Ph
 C⁴-H), 6,79-6,82 (m, 2H, 3-HO-Ph C²-/C⁶-H), 7,07-7,15 (m, 1H, 3-HO-Ph C⁵-H), 7,27-
 7,53 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 9,45 (s, 1H, austauschbar, OH), 12,83 (bs, 1H,
 austauschbar, NH)

15

4-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-phenol (18c)

Nach der Allgemeinen Methode B (14 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung
 ausgehend von **1a** (0,20 g; 0,7 mmol) und 4-Hydroxymethylphenol (0,10 g; 0,8 mmol)
 20 nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.
 Fp. 250 °C (Zersetzung)

IR (ATR): 1271 (OH bending), 1232 (C-F), 1004 cm⁻¹ (C-O)

25 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 4,32 (s, 2H, CH₂), 6,69 (d, 2H, 7,5 Hz, 4-HO-Ph), 7,19
 (d, 2H, 7,9 Hz, 4-HO-Ph), 7,27-7,51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,43-8,53 (m, 2H, 4-
 Pyr), 9,41 (s, 1H, austauschbar, OH), 12,79 (bs, 1H, austauschbar, NH)

2-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-4-methyl- 30 sulfanyl-phenol (18d)

Nach der Allgemeinen Methode B (1 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung
 ausgehend von **1a** (0,50 g; 2,9 mmol) und **8a** (0,50 g; 2,9 mmol) nach Ausrühren mit
 MeOH erhalten. Fp. 243°C

IR (KBr): 1275 (OH bending), 1230 (C-F), 1005 cm^{-1} (C-O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMF-}d_7$): δ (ppm) 2,36 (s, 3H, CH_3), 4,46 (s, 2H, CH_2), 6,90 (d, 1H, 8,4 Hz, 2-HO-Ph $\text{C}^3\text{-H}$), 7,13 (dd, 1H, 2,3/8.3 Hz, 2-HO-Ph $\text{C}^4\text{-H}$), 7,27-7,35 (m, 3H, 4-F-Ph und 2-HO-Ph $\text{C}^6\text{-H}$), 7,51-7,53 (m, 2H, 4-Pyr), 7,58-7,65 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,52-8,55 (m, 2H, 4-Pyr), 10,30-10,70 (bs, 1H, austauschbar, NH), OH nicht sichtbar

10 **4-Chlor-2-[5-(4-fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-6-methylsulfanylphenol (18e)**

Nach der Allgemeinen Methode B (1.5 h, 75 °C) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,80 g; 3,0 mmol) und **8b** (0,60 g; 3,0 mmol) nach Ausrühren mit MeOH erhalten. Fp. 220 °C (Zersetzung)

15

IR (KBr): 1259 (OH bending), 1225 (C-F), 1007 cm^{-1} (C-O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 2,34 (s, 3H, CH_3), 4,38 (s, 2H, CH_2), 6,97 (d, 1H, 2,3 Hz, 3-Cl-Ph $\text{C}^2\text{-H}$), 7,17 (d, 1H, 2,3 Hz, 3-Cl-Ph $\text{C}^4\text{-H}$), 7,23-7,51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,48-8,50 (m, 2H, 4-Pyr), 12,74 (bs, 1H, austauschbar, NH), OH nicht sichtbar

20

4-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methylsulfanylphenol (18f)

25 Nach der Allgemeinen Methode B (2 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,20 g; 0,7 mmol) und **8c** (0,14 g, 0,8 mmol) nach Ausrühren mit MeOH erhalten. Fp. 230 °C (Zersetzung)

IR (KBr): 1227 (C-F), 1019 cm^{-1} (C-O)

30

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) 2,21 (s, 3H, CH_3), 4,17 (s, 2H, CH_2), 6,69 (d, 1H, 8,0 Hz, 4-HO-Ph $\text{C}^3\text{-H}$), 6,90-7,01 (m, 2H, 4-HO-Ph $\text{C}^2\text{-H}$ / $\text{C}^6\text{-H}$), 7,12-7,21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,32-7,53 (m, 4H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,39-8,43 (m, 2H, 4-Pyr)

2-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-4-methansulfinylphenol (18g)

5 Nach der Allgemeinen Methode B (1 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,27 g; 1,0 mmol) und **8a** (0,17 g; 1,0 mmol) unter Zusatz von 35%iger H₂O₂-Lösung nach Umkristallisation aus Toluol/THF (1+1) erhalten. Fp. 216 °C

IR (KBr): 1278 (OH bending), 1232 (C-F), 1031 (S=O), 1003 cm⁻¹ (C-O)

10

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2,60 (s, 3H, CH₃), 4,33 (s, 2H, CH₂), 6,96 (d, 1H, 8,2 Hz, 2-HO-Ph C³-H), 7,11-7,21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,41-7,47 (m, 6H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 2-HO-Ph C⁴-/C⁶-H), 8,39-8,42 (m, 2H, 4-Pyr)

15 **4-Chlor-2-[5-(4-fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-6-methansulfinyl-phenol (18h)**

20 Nach der Allgemeinen Methode B (1,5 h, 75 °C) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,27 g; 1,0 mmol) und **8b** (0,21 g, 1,0 mmol) unter Zusatz von 35%iger H₂O₂-Lösung nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, Aceton) erhalten. Fp. 175 °C (Zersetzung)

IR (KBr): 1265 (OH bending), 1236 (C-F), 1051 (S=O), 1005 cm⁻¹ (C-O)

25 ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2,72 (s, 3H, CH₃), 4,39 (s, 2H, CH₂), 7,14-7,23 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,39 (d, 1H, 2,6 Hz, 3-Cl-Ph C²-H), 7,42-7,49 (m, 6H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 3-Cl-Ph C⁴-H), 8,43-8,46 (m, 2H, 4-Pyr)

30 **4-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methansulfinyl-phenol (18i)**

Nach der Allgemeinen Methode B (2,5 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,20 g; 0,7 mmol) und **8c** (0,14 g; 0,8 mmol) unter Zusatz von 35%iger H₂O₂-Lösung nach Ausrühren mit Aceton erhalten.

Fp. 185 °C (Zersetzung)

IR (KBr): 1296 (OH bending), 1230 (C-F), 1062 (S=O), 1013 cm^{-1} (C-O)

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) 2,70 (s, 3H, CH_3), 4,28 (s, 2H, CH_2), 6,78 (d, 1H, 8,3 Hz, 4-HO-Ph $\text{C}^3\text{-H}$), 7,12-7,21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,28 (dd, 1H, 2,2/8,3 Hz, 4-HO-Ph $\text{C}^2\text{-H}$), 7,39-7,46 (m, 5H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 4-HO-Ph $\text{C}^6\text{-H}$), 8,40 (m, 2H, 4-Pyr)

10 Beispiel 20

4-Fluor-N-methoxy-N-methyl-benzamid (20)

15 Eine Suspension von 4-Fluorbenzoesäure (20 g, 143 mmol) in Thionylchlorid (130 g; 1,1 mol) wurde 6 h unter Rückfluss gerührt: Heftige Gasentwicklung, klare Lösung nach ca. 10 min, Farbvertiefung von Gelb nach Orange. Das überschüssige Thionylchlorid wurde destillativ entfernt (zunächst Normaldruck/40 °C, dann Membranpumpenvakuum/40 °C). Aus dem Destillationsrückstand wurde 4-Fluorbenzoesäurechlorid im Membranpumpenvakuum bei 90 °C über eine kurze

20 Kolonne abdestilliert. Das Reaktionsprodukt kristallisierte bei Aufbewahrung im Kühlschrank aus (n_D^{20} 1,5315; F 9 °C, Ausbeute 20 g/89 %). Zu einer Suspension von N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (9,0 g; 92 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) wurde frisch destilliertes Triethylamin (29 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -10 °C abgekühlt.

25 Innerhalb von 6 min wurde 4-Fluorbenzoesäurechlorid (13,5 g; 85 mmol) unter Kühlung zur Vorlage zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 1,5 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die hellbraune Suspension wurde auf H_2O (100 mL) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (2 ×). Der vereinigte

30 organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der ölige, braune Rückstand kristallisierte beim Abkühlen und Anreiben. Das Rohprodukt wurde an der Ölpumpe getrocknet (Triethylamin-Reste!) und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 3,37 (s, 3H, NCH_3), 3,54 (s, 3H, OCH_3), 7,04-7,13 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,71-7,78 (m, 2H, 4-F-Ph)

Beispiel 21

5

2-(2-Chlorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon (21a)

Zu einer auf $-85\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlten Lösung von Diisopropylamin (15 mL, 106 mmol) in THF abs. (150 mL) wurde in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten DHK n-BuLi (15%ige Lösung in n-Hexan, 45 mL, 104 mmol) zugetropft: Temperaturanstieg auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Nach beendeter Zugabe wurde die hellgelbe Lösung 55 min bei $-85\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Zu dieser Vorlage wurde bei $-85\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von 2-Chlor-4-methylpyridin (2-Chlor- γ -picolin, 8,6 g; 68 mmol) in THF abs. (75 mL) zugetropft: Temperaturanstieg auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$, sofortige Purpurfärbung. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei $-85\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und bei dieser Temperatur innerhalb von 3 min mit einer Lösung von **20** (12,4 g; 68 mmol) in THF abs. (75 mL) versetzt: Temperaturanstieg auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$. Das purpurfarbene, breiige Reaktionsgemisch wurde 1 h bei $-85\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend innerhalb von 1 h auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Der Ansatz wurde auf gesättigte NaCl-Lösung (300 mL) gegeben, die mit Ethylacetat (300 mL) überschichtet war. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert ($2 \times 250\text{ mL}$), wobei sich an der Phasengrenzfläche nur wenig brauner, schaumiger Niederschlag von 1,3-Bis-(2-chlorpyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-propan-2-ol abschied. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO_4 getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wurde in etwas tert-Butylmethylether aufgenommen und über Nacht bei $4\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert. Das Kristallisat wurde abfiltriert und getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 4,26 (s, 2H, CH_2), 7,11-7,26 (m, 4H, $\text{C}^3\text{-}/\text{C}^5\text{-H}$ 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 7,99-8,06 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,35 (dd, 1H, 0,6/5,1 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-Cl-Pyr)

1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)-ethan n (21b)

21b wurde ausgehend von 2-Fluor-4-methyl-pyridin (13,9 g; 125 mmol) nach der in der Synthese von **21a** beschriebenen Methode dargestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 4,32 (s, 2H, CH₂), 6,85-6,86 (m, 1H, C³-H 2-F-Pyr), 7,08-7,19 (m, 3H, C⁵-H 2-F-Pyr und 4-F-Ph), 8,00-8,07 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,18 (d, 1H, 5,1 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr)

2-(2-Brompyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon (21c)

21c wurde ausgehend von 2-Brom-4-methyl-pyridin (9,6 g; 56 mmol) nach der in der Synthese von **21a** beschriebenen Methode dargestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 4,35 (s, 2H, CH₂), 7,17-7,37 (m, 3H, 2-Br-Pyr und 4-F-Ph), 7,50 (s, 1H, C³-H 2-Br-Pyr), 8,07-8,15 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,42 (d, 1H, 5,1 Hz, C⁶-H 2-Br-Pyr)

Beispiel 22

1-(2-Chlorpyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-dion-1-oxim (22a)

Eine Lösung von **21a** (3,0 g; 12 mmol) in Eisessig (30 mL) wurde unter Rühren und Kühlung im Wasserbad (ca. 10 °C) innerhalb von 2,5 min tropfenweise mit einer Lösung von NaNO₂ (0,85 g; 12,3 mmol) in H₂O (10 mL) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 0,5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H₂O (60 mL) ergänzt und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der hellbeige Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über CaCl₂ getrocknet.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,34-7,52 (m, 4H, C³-/C⁵-H 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 7,93-8,00 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,47 (d, 1H, 5,2 Hz, C⁶-H 2-Cl-Pyr), 12,71 (bs, 1H, austauschbar, OH)

1-(2-Fluorpyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-dion-1-oxim (22b)

22b wurde ausgehend von **21b** (10,0 g; 43 mmol) nach der in der Synthese von **22a** beschriebenen Methode dargestellt.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,19-7,20 (m, 1H, C³-H 2-F-Pyr), 7,35-7,47 (m, 3H, C⁵-H 2-F-Pyr und 4-F-Ph), 7,91-7,98 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,29 (d, 1H, 5,3 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr), 12,69 (s, 1H, austauschbar, OH)

1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-isopropoxypyridin-4-yl)-ethan-1,2-dion-2-oxim (22c)

10 Eine Lösung von **22b** (200 mg; 0,76 mmol) in HCl-gesättigtem Isopropanol (15 mL) wurde 2,5 h unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wurde eingeeengt und der gelblich-weiße Rückstand mit wenig Ethanol ausgerührt, abfiltriert und getrocknet.

15 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1,24 (d, 6H, 6,2 Hz, 2 × CH₃), 5,15-5,27 (m, 1H, Methin-H), 6,54 (s, 1H, C³-H 2-Iso-O-Pyr), 7,08 (dd, 1H, 1,2/5,3 Hz, C⁵-H 2-Iso-O-Pyr), 7,36-7,49 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,88-7,97 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,19 (d, 1H, 5,4 Hz, C⁶-H 2-Iso-O-Pyr), 12,44 (bs, 1H, austauschbar, OH)

1-(2-Brompyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-dion-1-oxim (22d)

20

22d wurde ausgehend von **21c** (5,0 g; 17 mmol) nach der in der Synthese von **22a** beschriebenen Methode dargestellt.

25 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,40-7,48 (m, 3H, C³-H 2-Br-Pyr und 4-F-Ph), 7,65 (d, 1H, 0,8 Hz, C⁵-H 2-Br-Pyr), 7,93-8,01 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,45 (d, 1H, 5,2 Hz, C⁶-H 2-Br-Pyr), 12,72 (bs, 1H, austauschbar, OH)

Beispiel 23

30 **2-Amino-2-(2-chlorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon-hydrochlorid (23a)**

22a (1,5 g; 5,4 mmol) wurde unter leichtem Erwärmen in Methanol (15 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit salzsaurem Methanol (20 mL) ergänzt und in einen DHK überführt. In die Vorlage wurde Pd-C 10 % (150 mg)

eingetragen. Das Reaktionsgefäß wurde an der Ölpumpe evakuiert und anschließend über eine Gaseinleitungskapillare mit H₂ beschickt (4 ×). Die Suspension wurde bei Raumtemperatur im abgeschlossenen Dreihalskolben in H₂-Atmosphäre geschüttelt (240 Hub/min), bis das Edukt dünn-

5 schichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war (6 h). Die Suspension wurde filtriert und der Katalysator mit reichlich Methanol gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde eingeeengt und der senffarbene, fest-amorphe Rückstand an der Ölpumpe getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

10 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 6,53 (bs, 1H, Methin-H), 7,35-7,45 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,59 (dd, 1H, 1,5/5,2 Hz, C⁵-H 2-Cl-Pyr), 7,85 (d, 1H, 0,9 Hz, C³-H 2-Cl-Pyr), 8,17-8,25 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,49 (d, 1H, 4,9 Hz, C⁶-H 2-Cl-Pyr), 9,33 (bs, 3H, austauschbar, NH₃⁺)

15 **2-Amino-2-(2-fluorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon-hydrochlorid (23b)**

22b (5,0 g; 19 mmol) wurde unter leichtem Erwärmen in salzsaurem Isopropanol (IsOH/HCl-gesättigter IsOH 1+1, 60 mL) gelöst. Die gelbliche Lösung wurde auf

20 Raumtemperatur abgekühlt und in einen DHK (100 mL) überführt. In die Vorlage wurde Pd-C 10 % (1,5 g) eingetragen. Das Reaktionsgefäß wurde an der Ölpumpe evakuiert und anschließend über eine Gaseinleitungskapillare mit H₂ beschickt (4 ×). Bei Raumtemperatur wurde die Suspension im abgeschlossenen Dreihalskolben in

25 H₂-Atmosphäre geschüttelt (240 Hub/min), bis das Edukt dünn-

schichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war (6,5 h). Es wurde vom Katalysator abfiltriert. Der Filtrationsrückstand wurde mit reichlich Methanol gewaschen (ca. 800 mL). Die vereinigten Filtrate wurden eingeeengt und der fest-amorphe Rückstand an der Ölpumpe getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

30 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 6,58 (bs, 1H, Methin-H), 7,33-7,41 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,54 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-F-Pyr), 8,14-8,25 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,30 (d, 1H, 5,5 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr), 9,40 (bs, 3H, austauschbar, NH₃⁺)

2-Amino-1-(4-fluorophenyl)-2-(2-isopropoxypyridin-4-yl)-ethanon-hydrochlorid (23c)

5 **23c** wurde ausgehend von **22c** (2,0 g; 7,6 mmol) nach der in der Synthese von **23a** beschriebenen Methode dargestellt.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1,23 (d, 6H, 5,6 Hz, 2 × CH₃), 5,09-5,22 (m, 1H, Methin-H CH(CH₃)₂), 6,38-6,41 (bs, 1H, Methin-H CH-NH₃⁺), 7,00-7,08 (m, 2H, 2-Iso-O-Pyr), 7,33-7,46 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,14-8,23 (m, 3H, 2-Iso-O-Pyr und 4-F-Ph), 9,21 (bs, 3H, austauschbar, NH₃⁺)

2-Amino-1-(4-fluorophenyl)-2-(2-methoxypyridin-4-yl)-ethanon-hydrochlorid (23d)

15 **23d** entstand durch Behandlung von **22b** (7,5 g; 29 mmol) unter den in der Synthese von **23a** beschriebenen Bedingungen.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3,83 (s, 3H, CH₃), 6,44 (bs, 1H, Methin-H), 7,13-7,16 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-MeO-Pyr), 7,34-7,46 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,16-8,25 (m, 3H, C⁶-H 2-MeO-Pyr und 4-F-Ph), 9,29 (bs, 3H, austauschbar, NH₃⁺)

2-Amino-1-(4-fluorophenyl)-2-pyridin-4-yl-ethanon-hydrochlorid (23e)

25 **23e** entstand durch Behandlung von **22c** (4,0 g; 12,4 mmol) unter den in der Synthese von **23b** beschriebenen Bedingungen.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 6,78 (bs, 1H, Methin-H), 7,32-7,38 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,07-8,13 (m, 2H, 4-Pyr), 8,17-8,27 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,92-8,95 (m, 2H, 4-Pyr), 9,43 (bs, 3H, austauschbar, NH₃⁺)

2-Amino-2-(2-brompyridin-4-yl)-1-(4-fluorophenyl)-ethanon-hydrochlorid (23f)

Eine Lösung von **22d** (1,8 g; 5,6 mmol) in Ethanol absolut (30 mL) wurde auf -10 °C abgekühlt und mit konzentrierter Schwefelsäure (1,3 mL) versetzt. Unter Kühlung

wurde Zink-Staub (1,1 g) portionsweise in die Vorlage eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -10 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die grau-grüne Suspension wurde filtriert und der weiße Rückstand (ZnSO₄) mit reichlich Ethanol gewaschen. Das vereinigte, gelbgefärbte Filtrat wurde eingeeengt und der feste, gelbliche Rückstand an der Ölpumpe getrocknet.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 6,39 (bs, 1H, Methin-H), 7,35-7,44 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,56 (dd, 1H, 1,4/5,1 Hz, C⁵-H 2-Br-Pyr), 7,91 (s, 1H, C³-H2-Br-Pyr), 8,12-8,19 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,46 (d, 1H, 5,1 Hz, C⁶-H2-Br-Pyr), 8,94 (bs, 3H, austauschbar, NH₃⁺)

Beispiel 24

4-(2-Chlorpyridin-4-yl)-5-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (24a)

23a (2,9 g; ca. 9,6 mmol) wurde unter leichtem Erwärmen in DMF absolut (75 mL) gelöst. In die klare, orange-rote Lösung wurde Kaliumrhodanid (1,9 g; 19,6 mmol) eingetragen: Sofortige Trübung und Farbaufhellung. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 h unter Rückfluss gerührt. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter H₂O-Kühlung tropfenweise mit H₂O (ca. 140 mL) verdünnt. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über CaCl₂ getrocknet.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,12-7,52 (m, 6H, C³-/C⁵-H 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 8,27 (d, 1H, 5,2 Hz, C⁶-H 2-Cl-Pyr), 12,82 (bs, 2H, austauschbar, 2 × NH)

4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (24b)

24b wurde ausgehend von **23b** (6,1 g; 20 mmol) nach der in der Synthese von **24a** beschriebenen Methode dargestellt.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,12-7,16 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-F-Pyr), 7,28-7,27 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,46-7,55 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,13 (d, 1H, 5,1 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr), 12,85 (bs, 2H, austauschbar, 2 × NH)

4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-is propoxypyridin-4-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (24c)

- 5 **24c** wurde ausgehend von **23c** (2,5 g; 7,6 mmol) nach der in der Synthese von **24a** beschriebenen Methode dargestellt.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1,24 (d, 6H, 6,2 Hz, 2 × CH₃), 5,10-5,19 (m, 1H, Methin-H), 6,69-6,76 (m, 2H, 2-Iso-O-Pyr), 7,24-7,32 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,42-7,49 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,02 (d, 1H, 5,5 Hz, C⁶-H 2-Iso-O-Pyr), 12,68 (bs, 2H, austauschbar, 2 × NH)

4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-methoxypyridin-4-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (24d)

- 15 In eine Lösung von **23d** (3,2 g; 10,8 mmol) in 10%iger Salzsäure (50 mL) wurde Kaliumrhodanid (2 g; 20,6 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min unter Rückfluss gerührt. Die orangefarbene Lösung wurde abgekühlt und mit 10%iger NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über CaCl₂ getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit
- 20 Ethanol ausgerührt und vom unlöslichen Anteil abfiltriert. Aus dem ethanolschen Filtrat fiel **24d** beim Stehenlassen aus.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3,81 (s, 3H, OCH₃), 6,79-6,82 (m, 2H, C³-/C⁵-H₂-MeO-Pyr), 7,26-7,50 (m, 4H, 4-F-Ph), 8,06 (d, 1H, 5,3 Hz, C⁶-H 2-MeO-Pyr), 12,65 (bs, 2H, austauschbar, 2 × NH)

Beispiel 25

2-Chlor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (25a)

30

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **24a** (0,5 g; 1,6 mmol) und Methyljodid (0,35 g; 2,5 mmol) nach 12-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (Al₂O₃, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 236 °C

IR (ATR): 3126, 3057, 2929, 1591, 1529, 1499, 1389, 1231 (C-F), 1159, 996, 976, 844, 780 cm^{-1}

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2,62 (s, 1H, CH_3), 7,27-7,36 (m, 3H, 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 7,45-7,55 (m, 3H, 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 8,24 (d, 1H, 5,1 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-Cl-Pyr), 12,85 (bs, 1H, austauschbar, NH)

2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (25b)

10

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **24b** (0,95 g; 3,3 mmol) und Methyljodid (1,4 g; 9,9 mmol) nach 40-stündiger Reaktionszeit erhalten. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 /Ethylacetat (1+1) ausgekocht. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit Al_2O_3 entfärbt und der nach
15 Einengen des Filtrates erhaltene Rückstand mit wenig EtOH ausgerührt. Fp. 224 °C

IR (ATR): 3073, 1609, 1497, 1421, 1234, 1219 (C-F), 1159, 1002, 883, 851, 833, 815 cm^{-1}

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2,62 (s, 3H, CH_3), 7,08 (s, 1H, $\text{C}^3\text{-H}$ 2-F-Pyr), 7,26-7,35 (m, 3H, $\text{C}^5\text{-H}$ 2-F-Pyr und 4-F-Ph), 7,46-7,54 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,08 (d, 1H, 5,3 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-F-Pyr), 12,85 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-2-isopropoxypyridin (25c)

25

- In eine Lösung von **24c** (4,0 g; 13,8 mmol) in THF absolut (60 mL) wurde NaH (55 – 65 %; 1,0 g; ca. 23 mmol) eingetragen. Diese Vorlage wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt und tropfenweise und unter H_2O -Kühlung mit einer Lösung
30 von Methyljodid (2,2 g; 17,3 mmol) in THF absolut (5 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die klare, braune Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand in H_2O aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit 10%iger Salzsäure neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert (2 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über

Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der halbfeste Rückstand wurde mit *tert*-Butylmethylether ausgekocht (2 ×) und filtriert. Das klare, etherische Filtrat wurde eingengt und der feste Rückstand mit wenig *tert*-Butylmethylether ausgerührt, abfiltriert und getrocknet. Weiteres Reaktionsprodukt ließ sich durch säulenchromatographische Trennung der Mutterlauge gewinnen (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1). Fp. 141 °C

IR (ATR): 2928, 1610, 1544, 1509, 1412, 1314, 1222 (C-F), 1104, 1005, 954, 865, 843, 816 cm⁻¹.

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 1,28 (d, 6H, 6,1 Hz, 2 × CH₃), 2,63 (s, 3H, SCH₃), 5,08-5,14 (m, 1H, Methin-H), 6,76 (s, 1H, C³-H 2-Iso-O-Pyr), 6,88 (dd, 1H, 1,4/5,4 Hz, C⁵-H 2-Iso-O-Pyr), 7,10-7,19 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,40-7,47 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,95 (dd, 1H, 0,7/5,4 Hz, C⁶-H 2-Iso-O-Pyr)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-2-methoxypyridin (25d)

Eine Lösung von 24d (1,0 g; 3,3 mmol) und Methyljodid (5,6 g; 39 mmol) in Methanol (50 mL) wurde 3 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand in Ethanol aufgenommen. Vom unlöslichen Anteil wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂/EtOH (9+1) aufgenommen. Vom unlöslichen Anteil wurde abfiltriert und das Filtrat säulenchromatographisch getrennt (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1). Fp. 158 °C

IR (ATR): 1618, 1608, 1497, 1391, 1222 (C-F), 1212, 1036, 835, 825 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2,67 (s, 3H, SCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 6,87-6,89 (m, 1H, C³-H 2-MeO-Pyr), 6,98 (dd, 1H, 1,5/5,5 Hz, C⁵-H 2-MeO-Pyr), 7,16-7,24 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,46-7,53 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,03 (dd, 1H, 0,7/5,5 Hz, C⁶-H 2-MeO-Pyr)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-1H-pyridin-2-on (25e)

25e fiel als einziges Reaktionsprodukt bei der Behandlung von **23d** (8,8 g; 31 mmol) mit Kaliumrhodanid in DMF in der Siedehitze analog der für **24a** beschriebenen Methode an. Fp. 314 °C (Zersetzung). Nach Zyklisierung zum 1,3-dihydroimidazolthion erfolgt Übertragung der Methylgruppe aus dem Methoxysubstituenten auf das nukleophile Schwefelatom des Thions unter Bildung des 2-methylsulfanyl-3H-imidazols einerseits und des 2-Hydroxypyridin/1H-pyridin-2-ons andererseits.

IR (ATR): 1634 (Pyridon I), 1610, 1557 (Pyridon II), 1493, 1220 (C-F), 968, 837, 800 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 2,61 (s, 3H, SCH_3), 6,16 (bs, 1H, $\text{C}^3\text{-H}$ Pyridon), 6,34 (s, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$ Pyridon), 7,25-7,33 (m, 3H, $\text{C}^6\text{-H}$ Pyridon und 4-F-Ph), 7,46-7,53 (m, 2H, 4-F-Ph), 11,38 (bs, 1H, austauschbar, Pyridon-NH), 12,71 (bs, 1H, austauschbar, Imidazol-NH)

Benzyl-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (25f)

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und Benzylamin (0,8 g; 7,5 mmol) nach 5-stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (Al_2O_3 , CH_2Cl_2 /Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 152 °C (Zersetzung)

IR (ATR): 3234 (NH), 3006, 2916, 1601, 1583, 1501, 1451, 1432, 1353, 1225 (C-F), 1074, 844, 813, 729, 695 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) 2,59 (s, 3H, CH_3), 4,37 (s, 2H, CH_2), 6,56-6,59 (m, 2H, $\text{C}^3\text{-}/\text{C}^5\text{-H}$ 2-Amino-Pyr), 7,04-7,44 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,83 (d, 1H, 5,6 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-Amino-Pyr)

{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-{4-methoxybenzyl}-amin (25g)

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,44 g; 1,5 mmol) und 4-Methoxybenzylamin (2,0 g; 14,6 mmol) nach 7-stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 207 °C

5

IR (ATR): 1598, 1558, 1510, 1244, 1217 (C-F), 846, 812 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2,61 (s, 3H, SCH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,30 (s, 2H, CH₂), 6,56-6,59 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 6,81-7,30 (m, 6H, 4-MeO-Ph und 4-F-Ph), 7,39-7,46 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,84 (d, 1H, 6,0 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

10

{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(4-methylbenzyl)-amin (25h)

15 Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und 4-Methylbenzylamin (0,85 g; 7,0 mmol) nach 6-stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 185 °C

20 IR (ATR): 1600, 1559, 1502, 1427, 1218 (C-F), 844, 809 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, SCH₃), 4.32 (s, 2H, CH₂), 6.57-6.60 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7.05-7.50 (m, 8H, 4-Me-Ph und 4-F-Ph), 7.83 (d, 1H, 5.3 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

25

(4-Chlorbenzyl)-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (25i)

30 Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und 4-Chlorbenzylamin (1,0 g; 7,0 mmol) nach 5,5-stündiger Umsetzung unter Rückfluss und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 195 °C

IR (ATR): 3409, 1597, 1549, 1502, 1489, 1422, 1218 (C-F), 843, 814, 793 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2,60 (s, 3H, SCH₃), 4,38 (s, 2H, CH₂), 6,57-6,60 (m, 2H, C³/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7,05-7,14 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,22-7,30 (m, 4H, 4-Cl-Ph), 7,38-7,45 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,83 (d, 1H, 5,7 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

5

(3,4-Dichlorbenzyl)-(4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl)-amin (25j)

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und 3,4-Dichlorbenzylamin (1,2 g; 6,8 mmol) nach 7,5-stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 212 °C

IR (ATR): 3409, 1600, 1552, 1509, 1490, 1424, 1225 (C-F), 842, 827, 813 cm⁻¹

15

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2,60 (s, 3H, SCH₃), 4,39 (s, 2H, CH₂), 6,56-6,62 (m, 2H, C³/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7,06-7,50 (m, 7H, 3,4-Di-Cl-Ph und 4-F-Ph), 7,84 (d, 1H, 5,5 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-phenyl-amin (25k)

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und Anilin (0,65 g; 7,0 mmol) nach 6-stündiger Umsetzung unter Rückfluss und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 228 °C

IR (ATR): 3031, 1610, 1590, 1561, 1504, 1433, 1265, 1225 (C-F), 839, 827, 749, 695 cm⁻¹

30

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,62 (s, 3H, CH₃), 5,95-6,13 (m, 2H, C³/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 6,68-7,60 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,97-8,01 (m, 1H, C⁶-H 2-Amino-Pyr), 8,99 (bs, 1H, austauschbar, Anilino-NH), 12,68 (bs, 1H, austauschbar, Imidazol-NH)

{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-phenylethylamin (25l)

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und 2-Phenylethylamin (0,85 g; 7,0 mmol) nach 5,5-stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 99 °C

IR (ATR): 3409, 1604, 1546, 1504, 1220 (C-F), 838, 813, 698 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2,61 (s, 3H, SCH₃), 2,81 (t, 2H, 7,7 Hz, NCH₂), 3,41 (t, 2H, 7,7 Hz, CH₂Ph), 6,55-6,57 (m, 2H, C³-C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7,08-7,26 (m, 7H, Ph und 4-F-Ph), 7,42-7,49 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,82 (d, 1H, 6,1 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

(RS)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (25m).

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und (RS)-1-Phenylethylamin (0,80 g; 6,6 mmol) nach 7-stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 117 - 119 °C

IR (ATR): 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1,37 (d, 3H, 5,5 Hz, CH₃), 2,58 (s, 3H, SCH₃), 4,82-5,03 (m, 1H, Methin-H), 6,39-7,74 (m, 12H, Ph, 2-Amino-Pyr und 4-F-Ph), 12,57 (bs, 1H, austauschbar, NH)

(R)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (25n)

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und (R)-1-Phenylethylamin (0,80 g; 6,6 mmol) nach 7-stündiger

Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 117 – 119 °C

IR (ATR): 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 cm⁻¹

5

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 1,44 (d, 3H, 6,9 Hz, CH₃), 2,59 (s, 3H, SCH₃), 4,62–4,69 (m, 1H, Methin-H), 6,47–6,57 (m, 2H, C³-/C⁵-H₂-Amino-Pyr), 7,05–7,42 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,80 (d, 1H, 5,5 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

10 **(S)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (25o)**

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und (S)-1-Phenylethylamin (0,80 g; 6,6 mmol) nach 13-stündiger

15 Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 117 - 119 °C

IR (ATR): 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 cm⁻¹

20 ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 1,44 (d, 3H, 6,9 Hz, CH₃), 2,59 (s, 3H, SCH₃), 4,62–4,69 (m, 1H, Methin-H), 6,47–6,57 (m, 2H, C³-/C⁵-H₂-Amino-Pyr), 7,05–7,42 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,80 (dd, 1H, 0,5/5,5 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

25 **Benzyl-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-methylamin (25p)**

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und N-Methylbenzylamin (0,85 g; 7,0 mmol) nach 7-stündiger Umsetzung bei 180 °C und zweimaliger säulenchromatographischer Trennung (SiO₂

30 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 79 °C

IR (ATR): 2924, 1601, 1494, 1407, 1219 (C-F), 837, 810, 730, 696 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) 2,60 (s, 3H, SCH_3), 2,97 (s, 3H, NCH_3), 4,64 (s, 2H, CH_2), 6,64-6,66 (m, 2H, $\text{C}^3\text{-}/\text{C}^5\text{-H}$ 2-Amino-Pyr), 7,02-7,45 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,96 (d, 1H, 5,0 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-Amino-Pyr)

5 Beispiel 26

4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-2-chlorpyridin (26a)

10 Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **24a** (0,3 g; 1,0 mmol) und Benzylchlorid (0,12 g; 1,0 mmol) nach 6-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1) erhalten. Fp. 223 °C

15 IR (ATR): 2939, 1591, 1530, 1505, 1233 (C-F), 997, 838, 782, 700 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 4,43 (s, 2H, CH_2), 7,27-7,47 (m, 11H, 2-Cl-Pyr, Ph und 4-F-Ph), 8,26 (d, 1H, 5,2 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-Cl-Pyr), 12,94 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-2-fluorpyridin (26b)

20 Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **24b** (5,1 g; 17,6 mmol) und Benzylbromid (9,2 g; 54 mmol) nach 1,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (Al_2O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ethylacetat}$ 1+1) erhalten. Fp. 174 °C

25 IR (ATR): 3028, 2948, 1611, 1496, 1413, 1228 (C-F), 1203, 1003, 879, 838, 698 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 4,43 (s, 2H, CH_2), 7,11 (s, 1H, $\text{C}^3\text{-H}$ 2-F-Pyr), 7,25-7,51 (m, 10H, $\text{C}^5\text{-H}$ 2-F-Pyr, Ph und 4-F-Ph), 8,10 (d, 1H, 5,3 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-F-Pyr), 12,93 (bs, 1H, austauschbar, NH)

Benzyl-{4-[2-benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (26c)

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **26b** (0,2 g; 0,53 mmol) und Benzylamin (0,60 g; 5,6 mmol) nach 6-stündiger Umsetzung bei 180 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 185 °C

5

IR (ATR): 3407 (NH), 3025, 2855, 2713, 1599, 1550, 1489, 1356, 1220 (C-F), 1155, 840, 814, 693 cm⁻¹

10

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 4,21 (s, 2H, NCH₂), 4,38 (s, 2H, SCH₂), 6,52-6,55 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7,03-7,38 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,83 (d, 1H, 5,7 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

(RS)-{4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (26d)

15

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **26b** (0,2 g; 0,53 mmol) und (RS)-1-Phenylethylamin (0,65 g; 5,4 mmol) nach 15-stündiger Umsetzung bei 150 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 145 °C

20

IR (ATR): 3028, 1606, 1546, 1494, 1450, 1221 (C-F), 1157, 837, 813, 697 cm⁻¹

25

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 1,44 (d, 3H, 6,8 Hz, CH₃), 4,22 (s, 2H, CH₂), 6,44-6,54 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7,04-7,35 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,80 (d, 1H, 5,4 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

{4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(4-methoxybenzyl)-amin (26e)

30

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **26a** (0,2 g; 0,5 mmol) und 4-Methoxybenzylamin (2,0 g; 14,6 mmol) nach 22-stündiger Umsetzung unter Rückfluss und säulenchromatographischer Trennung (Al₂O₃, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 196 - 200 °C

IR (ATR): 1605, 1574, 1507, 1245, 1225 (C-F), 843, 814, 698

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 4,29 (s, 2H Isomer „A“ + „B“, NCH₂), 4,35 (s, 2H „A“ + „B“, SCH₂), 6,43-6,47 (m, 1H „A“ + 2H „B“, C⁵-H „A“ und C³-/C⁵-H „B“ 2-Amino-Pyr), 6,65 (s, 1H „A“, C³-H2-Amino-Pyr), 6,80-6,84 (m, 2H „A“ + „B“, 4-MeO-Ph), 7,14-7,51 (m, 11H „A“ + „B“, 4-MeO-Ph, Ph und 4-F-Ph), 7,79 (d, 1H „B“, 5,4 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr), 7,91 (d, 1H „A“, 5,4 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr), 12,67 (bs, 1H, austauschbar, Imidazol-NH), Amino-NH nicht sichtbar

10 **4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-2-methoxy-pyridin (26f)**

Eine Suspension von 25a (0,1 g; 0,25 mmol) in methanolischer NaOCH₃-Lösung (30 %, 2 mL) wurde mit Methanol (5 mL) verdünnt und 13 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit H₂O verdünnt und die wässrige Lösung mit CH₂Cl₂ extrahiert (3×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,29 (s, 2H, CH₂), 6,91-6,95 (m, 1H, 2-MeO-Pyr), 7,02-7,11 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,27-7,38 (m, 7H, Ph und 4-F-Ph), 8,05 (d, 1H, 5,4 Hz, C⁶-H 2-MeO-Pyr), NH nicht sichtbar

Beispiel 27

25 **2-Chlor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (27a)**

In eine Lösung von 24a (0,31 g; 1,0 mmol) in THF absolut (15 mL) wurde NaH (55 – 65 %; 0,1 g; ca. 2 mmol) eingetragen. Die Vorlage wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt und mit 4-Methylsulfinyl-benzylchlorid (3, 0,19 g; 1,0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelb-braune Lösung wurde mit H₂O verdünnt und mit 10%iger Zitronensäure neutralisiert. Das THF wurde entfernt und die wässrige Lösung mit Ethylacetat (2 ×) extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (2 ×), über

Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der feste Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9,5+0,5). Fp. 179 °C

5 IR (ATR): 3049, 1592, 1505, 1374, 1224 (C-F), 1086, 1030 (S=O), 1014, 989, 839, 816, 781 cm⁻¹ (C-Cl)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,71 (s, 3H, CH₃), 4,48 (s, 2H, CH₂), 7,25-8,24 (m, 10H, 2-Cl-Pyr, 4-MeS(O)-Ph und 4-F-Ph), 8,26 (d, 1H, 5,3 Hz, C⁶-H 2-Cl-Pyr), 12,94 (bs, 1H, austauschbar, NH)

10

2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (27b)

15 Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **24b** (4,2 g; 14,5 mmol) und **3** (4,1 g; 22 mmol) nach 2-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (1. Al₂O₃, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1, 2. SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 150 °C

20 IR (ATR): 3061, 1610, 1506, 1408, 1227 (C-F), 1030 (S=O), 1016, 995, 978, 882, 839, 815 cm⁻¹

25 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,71 (s, 3H, CH₃), 4,49 (s, 2H, CH₂), 7,10 (s, 1H, C³-H 2-F-Pyr), 7,30-7,37 (m, 3H, C⁵-H 2-F-Pyr und 4-F-Ph), 7,47-7,67 (m, 6H, 4-F-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8,11 (d, 1H, 4,8 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr), 12,95 (bs, 1H, austauschbar, NH)

Benzyl-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (27c)

30 Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **27b** (0,3 g; 0,68 mmol) und Benzylamin (0,75 g; 7,0 mmol) nach 7-stündiger Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethanol 19+1) erhalten. Fp. 149 °C

IR (ATR): 3238, 3064, 1600, 1558, 1514, 1495, 1227 (C-F), 1034 (S=O), 1006, 982, 839, 814 cm^{-1}

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 2,70 (s, 3H, CH₃), 4,21 (s, 2H, NCH₂), 4,32 (s, 2H, SCH₂),
5 6,51-6,55 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7,03-7,42 (m, 13H, Ph, 4-MeS(O)-Ph und 4-F-Ph), 7,82 (d, 1H, 5,5 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

(RS)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (27d)

10

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **27b** (0,3 g; 0,68 mmol) und (RS)-1-Phenylethylamin (0,85 g; 7,0 mmol) nach 10-stündiger Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethanol 9+1) erhalten. Fp. 193 °C

15

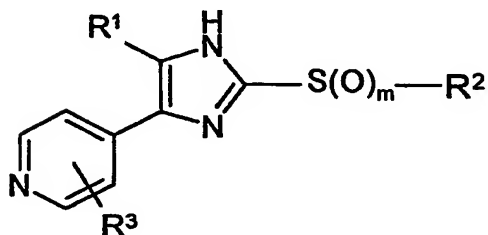
IR (ATR): 2967, 1606, 1547, 1502, 1221 (C-F), 1085, 1031 (S=O), 1014, 838, 814, 670 cm^{-1}

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 1,45 (d, 3H, 6,8 Hz, CH₃), 2,67 (s, 3H, S(O)CH₃), 4,28 (s, 2H, CH₂), 4,62-4,73 (m, 1H, Methin-H), 6,42-6,53 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr),
20 7,09-7,44 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph),), 8,21 (d, 1H, 5,0 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr)

25 259/sg

PATENTANSPRÜCHE

1. 2-Thio-substituierte Imidazolderivate der Formel I



5 worin

10 R^1 für C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl oder Aryl steht, das gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituiert ist;

R^2 ausgewählt ist unter

15 a) Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, wobei der Arylrest ein, zwei oder drei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkylsulfanyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl und Hydroxy, und

b) C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch CN substituiert ist; und

c) C_3 - C_7 -Cycloalkyl;

20 R^3 ausgewählt ist unter

a) NR^4R^{10}

b) NR^7COR^8 ,

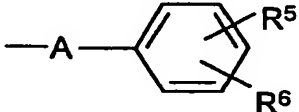

c) Halogen und

d) C₁-C₆-Alkoxy,

e) C₁-C₆-Alkylthio-

5 wobei R³ nicht für OH, Halogen C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht, wenn R² für Phenyl-C₁-C₄-alkyl steht und der Phenylrest einen C₁-C₆-Alkylsulfanyl-, C₁-C₆-Alkylsulfinyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl-Substituenten aufweist;

R⁴ für H steht;

R¹⁰ für  oder 

R⁵ und R⁶, die gleich oder verschieden sein können, für H, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkyl stehen;

15 R⁷ für H, C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl steht;

R⁸ für C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Phenyl steht, wobei die Phenylgruppe einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy und Halogen;

20

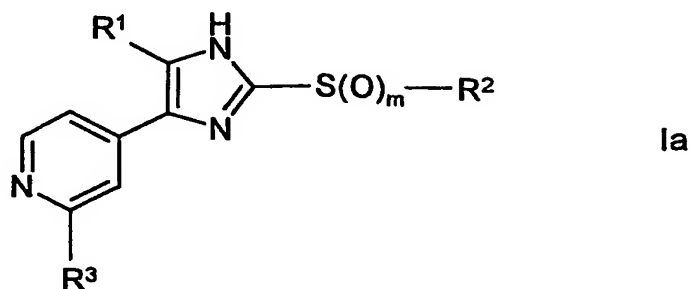
A für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkylen, C₂-C₆-Alkenylen oder C₃-Alkinylen steht und

m für 0, 1 oder 2 steht.

25

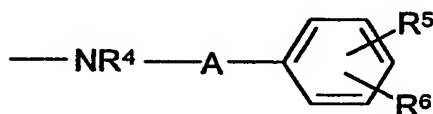
und die Tautomere, optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel Ia



5

worin R^1 , R^2 , R^3 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

10 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R^3 für

15

steht, worin A , R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

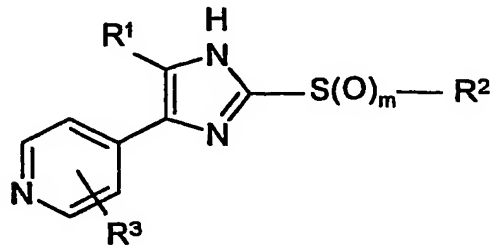
4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei A für C_1 - C_2 -Alkylen steht.20 5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei A für Ethyliden steht.6. Verbindungen nach Anspruch 5, wobei R^5 und R^6 für H stehen.25 7. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R^1 für Halogen-substituiertes Phenyl steht.

8. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R^2 für Benzyl oder C_1 - C_6 -Alkyl steht.
- 5 9. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, gegebenenfalls zusammen mit ein oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Träger- und/oder Zusatzstoffen.
- 10 10. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.
- 15 11. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine immunmodulierend wirkende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Menge einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 8 verabreicht.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft 2-Thio-substituierte Imidazolderivate der Formel I

5



10 worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 und m die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung und sind daher geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

15